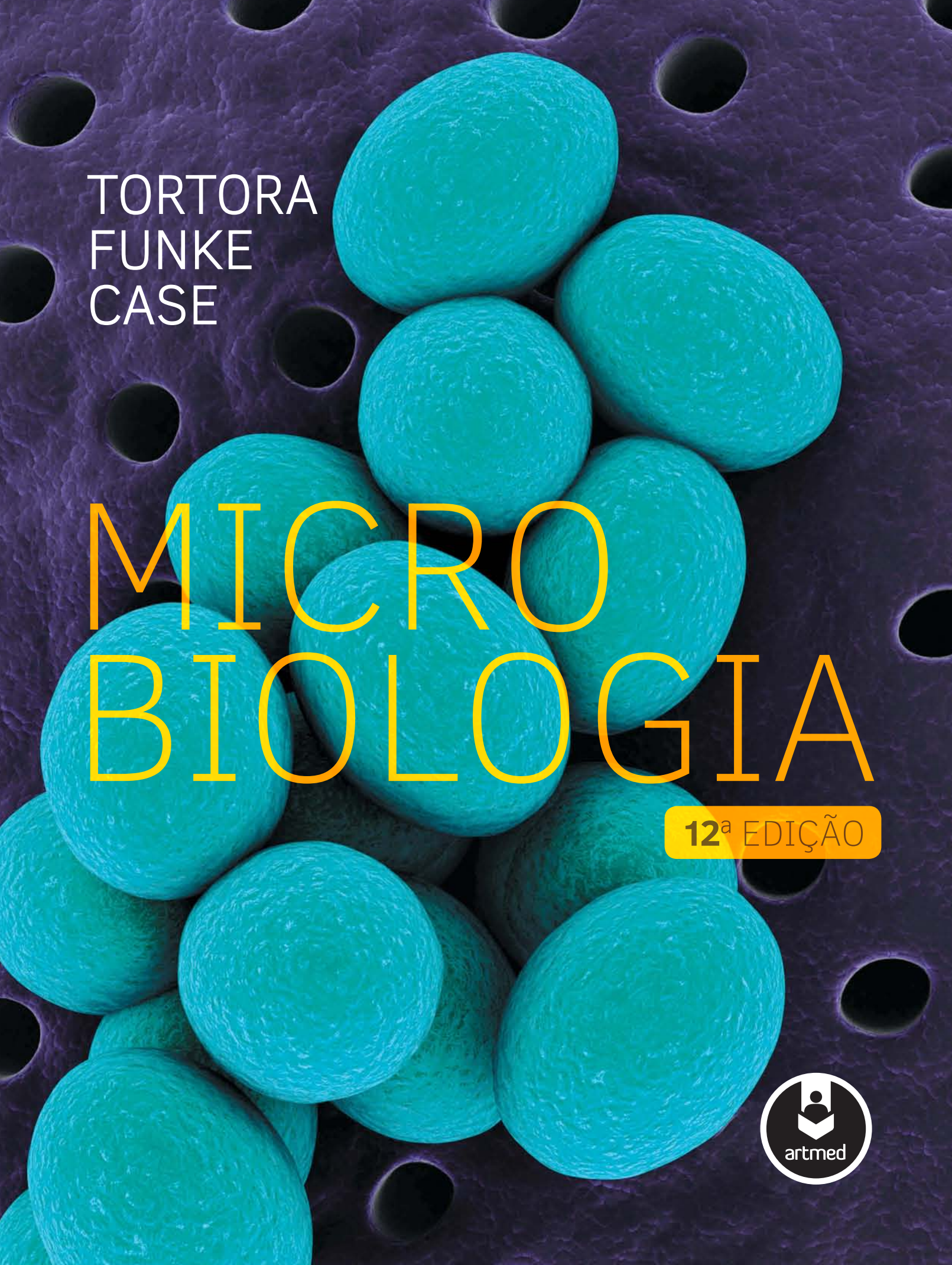

TORTORA
FUNKE
CASE
MICRO
BIOLOGIA
12ª EDIÇÃO
artmed

T712m Tortora, Gerard J.

Microbiologia [recurso eletrônico] / Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case ; tradução: Danielle Soares de Oliveira Daian, Luis Fernando Marques Dorvillé ; revisão técnica: Flávio Guimarães da Fonseca, Ana Paula Guedes Frazzon, Jeverson Frazzon. – 12. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.

Editado como livro impresso em 2017.
ISBN 978-85-8271-354-9

1. Microbiologia. I. Funke, Berdell R. II. Case, Christine L. III. Título.

CDU 579

Catalogação na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

Gerard J. Tortora
Bergen Community College

Berdell R. Funke
North Dakota State University

Christine L. Case
Skiline College

MICROBIOLOGIA

12ª EDIÇÃO

Tradução:

Danielle Soares de Oliveira Daian
Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
Mestre em Microbiologia pela UFMG.

Luis Fernando Marques Dorvillé
Professor adjunto de Ciências Biológicas do Departamento de Ciências da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Doutor em Educação pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

Revisão técnica:

Flávio Guimarães da Fonseca
Professor associado do Departamento de Microbiologia da UFMG.
Doutor em Microbiologia pela UFMG.

Ana Paula Guedes Frazzon
Professora associada do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
Doutora em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS.

Jeverson Frazzon
Professor titular do Departamento de Ciência de Alimentos da UFRGS.
Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica pela UFRGS.

Versão impressa
desta obra: 2017

artmed

2017

Obra originalmente publicada sob o título *Microbiology: an introduction*, 12th edition.
ISBN 9780321929150

Authorized translation from the English language edition, entitled Microbiology: an introduction, 12th edition by Gerard Tortora; Berdell Funke; Christine Case, published by Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings, Copyright © 2016. All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

Portuguese language edition published by Artmed Editora Ltda., a Grupo A Educação S.A. Company, Copyright © 2017

Tradução autorizada a partir do original em língua inglesa da obra intitulada Microbiology: an introduction, 12ª edição, de autoria de Gerard Tortora; Berdell Funke; Christine Case, publicado por Pearson Education, Inc., sob o selo Benjamin Cummings, Copyright © 2016. Todos os direitos reservados. Este livro não poderá ser reproduzido nem em parte nem na íntegra, nem ter partes ou sua íntegra armazenado em qualquer meio, seja mecânico ou eletrônico, inclusive fotoreprografação, sem permissão da Pearson Education, Inc.

A edição em língua portuguesa desta obra é publicada por Artmed Editora Ltda., uma empresa Grupo A Educação S.A., Copyright © 2017.

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Editora: *Simone de Fraga*

Arte sobre capa original: *Paola Manica*

Preparação de originais: *Henrique Guerra*

Leitura final: *Marquieli Oliveira*

Editoração: *Techbooks*

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque
01221-020 São Paulo SP
Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Sobre os autores

Courtesy of Rev. Dr. James F. Tortora

Gerard J. Tortora é professor de Biologia e leciona Microbiologia, Anatomia Humana e Fisiologia no Bergen Community College, em Paramus, New Jersey. Ele recebeu seu título de mestre (M.A., de *Master of Arts*) em Biologia pela Montclair State College, em 1965. Jerry Tortora é membro de diversas organizações de Biologia/Microbiologia, como a American Society for Microbiology (ASM), a Human Anatomy and Physiology Society (HAPS), a American Association for the Advancement of Science (AAAS), a National Education Association (NEA), a New Jersey Educational Association (NJEA) e a Metropolitan Association of College and University Biologists (MACUB). Jerry é autor de vários livros didáticos de Ciências Biológicas. Em 1995, foi selecionado como um dos melhores acadêmicos do Bergen Community College e nomeado Acadêmico de Distinção. Em 1996, ele recebeu um prêmio de excelência pelo National Institute for Staff and Organizational Development (NISOD), da University of Texas, e foi selecionado para representar o Bergen Community College em uma campanha para aumentar a conscientização sobre as contribuições das faculdades comunitárias para a educação de nível superior.

Berdell R. Funke recebeu seus títulos de Ph.D. (doutorado), M.S. (mestrado) e B.S. (bacharelado) em Microbiologia pela Kansas State University. Ele desenvolveu sua carreira profissional na North Dakota State University como professor de Microbiologia. Lecionou Microbiologia Introdutória, incluindo aulas de laboratório, Microbiologia Geral, Microbiologia de Alimentos, Microbiologia do Solo, Parasitologia Clínica e Microbiologia Patogênica. Como cientista e pesquisador na Experiment Station, no Estado de Dakota do Norte, Bert Funke publicou diversos artigos sobre Microbiologia do Solo e de Alimentos.

Christine L. Case é microbiologista registrada e professora de Microbiologia no Skyline College, em San Bruno, Califórnia, onde tem lecionado nos últimos 44 anos. Ela recebeu seu título de Doutora em Educação (Ed.D.) no currículo e instrução pela Nova Southeastern University, e seu mestrado (M.A.) em Microbiologia pela San Francisco State University. Chris Case foi diretora da Society for Industrial Microbiology (SIM) e é membro ativo da ASM e da SIM do Norte da Califórnia. Ela recebeu os prêmios Hayward de Educador de Destaque da ASM e da Califórnia. Em 2008, Chris recebeu o prêmio SACNAS de Mentora de Distinção de Universidades Comunitárias/Tribais por sua dedicação aos seus alunos, muitos dos quais se apresentaram em conferências de iniciação científica e receberam prêmios. Além de lecionar, Chris contribui regularmente para a literatura profissional, desenvolve metodologias educacionais inovadoras e mantém um comprometimento pessoal e profissional voltado à conservação e à importância da ciência na sociedade. Chris também é uma excelente fotógrafa com muitas de suas fotografias aparecendo neste livro.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Agradecimentos

Ao preparar este livro, nos beneficiamos das orientações e sugestões de um grande número de professores de Microbiologia nos EUA. Os revisores listados aqui fizeram críticas construtivas e sugestões valiosas em vários estágios do trabalho. Agradecemos e reconhecemos a nossa dívida para com estas pessoas.

Payam Benyamini, *University of California, Los Angeles*
Shima Chaudhary, *South Texas College*
Jean Cremins, *Middlesex Community College*
Michael J. Dul, *Central Arizona College*
Axel Duwe, *Diablo Valley College–Pleasant Hill Campus*
Jennifer Freed, *Rio Salado College*
Ellen Fynan, *Worcester State University*
Kamal M. Gandhi, *United States University and National University*
Gina Holland, *Sacramento City College*
Suzanne Keller, *Indian Hills Community College*
Janette Gomos Klein, *Hunter College*
Peter Kourtev, *Central Michigan University*
Carol R. Lauzon, *California State University*, *East Bay*
Mark R. Liles, *Auburn University*
Mary G. Miller, *Baton Rouge Community College*
Paul Mink, *Lansing Community College*
Fernando P. Monroy, *Northern Arizona University*
Rita B. Moyes, *Texas A&M University*
Marcia Pierce, *Eastern Kentucky University*
Ben Rowley, *University of Central Arkansas*
Heather Seitz, *Johnson County Community College*
Karen Sellins, *Front Range Community College*
Elizabeth Sharpe-Aparicio, *Blinn College*
Henry Siu, *Miami Dade College–North Campus*
Michelle Stettner, *Meridian Community College*
Jennifer R. Walker, *University of Georgia*
Patricia G. Wilber, *Central New Mexico Community College*

Agradecemos também à equipe da Pearson Education por seu comprometimento e excelência. Kelsey Churchman, editor de aquisições sênior, que nos manteve, com sucesso, focados na direção que gostaríamos de dar a esta nova edição. Jessica Picone, gerente de projetos, que coordenou magistralmente o cronograma e o progresso deste livro, mantendo as linhas de comunicação abertas e assegurando o máximo de qualidade em cada estágio. Chriscelle Palaganas, gerente de programas, que ofereceu auxílio e suporte geral à equipe. À atenção cuidadosa de Sally Peyrefitte em relação à continuidade e aos detalhes do texto e da arte em sua revisão, que serviu para manter a clareza dos conceitos e das informações ao longo do livro. Aos editores de desenvolvimento, Erin Strathmann e Laura Cheu, que foram de grande ajuda ao longo do projeto.

Michele Mangelli trabalhou em estreita colaboração com o editorial durante as fases iniciais desta nova edição e guiou o livro de forma magistral durante o complexo processo de produção, gerenciando a equipe. Karen Gulliver orientou o texto com muita habilidade ao longo do processo de produção e gerenciou o fluxo diário de trabalho. Kelly Murphy e Erin Strathmann trabalharam em estreita colaboração no desenvolvimento dos recursos dos novos quadros Panorama e receberam auxílio e instrução inestimáveis do professor Judy Meier Penn, da Shoreline Community College; do Dr. Mark Hollier, da Georgia Perimeter College, Decatur; e do Dr. Warner Bair, da Lone Star College, CyFair. Sem a contribuição deles, esses recursos informativos e interessantes não poderiam ter sido concebidos. Dr. Hollier também forneceu comentários e revisões técnicas sobre o sistema imune para esta edição. Kelly Murphy direcionou as revisões para os programas de arte e fotografia, forneceu o conceito de desenvolvimento e estilo, e trabalhou em associação com a equipe para garantir a precisão e os padrões estéticos do conteúdo. A equipe talentosa do Precision Graphics gerenciou habilmente o grande volume e as atualizações complexas do nosso programa de arte e fotografia. Jean Lake coordenou os vários estágios complexos de processamento e renderização da arte e fotografia. Nosso pesquisador de fotos, Kristin Piljay, garantiu a apresentação de imagens claras e surpreendentes ao longo deste livro. Gary Hespenheide criou o elegante *design* interior e a capa. A equipe qualificada do Cenveo Publisher Services direcionou este livro ao longo do processo de composição. Sallie Steele preparou o índice, e Betsy Dietrich revisou cuidadosamente todas as páginas. Stacey Weinberger orientou o livro pelo processo de produção.

Neena Bali e Lauren Harp, gerentes executivas de marketing e produto, e toda a equipe de vendas da Pearson realizaram um trabalho excepcional apresentando este livro a professores e alunos, assegurando sua posição inabalável de livro didático de Microbiologia mais vendido.

Gostaríamos de agradecer aos nossos cônjuges e famílias, que ofereceram um apoio inestimável durante todo o processo de escrita.

Finalmente, apresentamos nosso eterno apreço aos nossos alunos, cujos comentários e sugestões ofereceram uma nova visão e nos lembraram de suas necessidades. Este livro é para eles.

Gerard J. Tortora

Berdell R. Funke

Christine L. Case

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Prefácio

Desde a publicação da 1ª edição, há aproximadamente 30 anos, mais de 1 milhão de estudantes utilizaram o livro *Microbiologia* em faculdades e universidades em todo o mundo, tornando-o o principal livro didático utilizado em cursos não especializados de Microbiologia. A 12ª edição continua sendo um texto introdutório de fácil compreensão e não supõe estudos prévios de Biologia ou Química por parte do estudante. O texto é apropriado para alunos de uma ampla variedade de cursos, incluindo aqueles associados às ciências da saúde, ciências biológicas, ciências ambientais, ciências animais, engenharia florestal, agricultura, economia doméstica e artes liberais.

A 12ª edição manteve as características que tornaram este livro tão bem-sucedido:

- **Abordagem dos fundamentos da microbiologia, bem como de suas aplicações em medicina e em outras áreas.** Os princípios microbiológicos básicos recebem maior ênfase, e as aplicações relacionadas à saúde são destacadas.
- **Uso de linguagem acessível para apresentar temas complexos.** Cada seção do livro foi escrita pensando no aluno.
- **Fotos e ilustrações claras, precisas e pedagogicamente eficazes.** Os diagramas passo a passo coordenados com as descrições narrativas auxiliam na compreensão dos conceitos pelo aluno.
- **Organização flexível do conteúdo.** O livro foi organizado da forma considerada mais útil, mas reconhecemos que o conteúdo poderá ser apresentado de maneira eficaz também em outras sequências, pois produzimos cada capítulo o mais independente possível e incluímos várias referências cruzadas.

Novidades da 12ª edição

A 12ª edição foca o panorama dos conceitos e temas da microbiologia, estimulando a visualização e a sintetização dos temas mais complicados, como metabolismo microbiano, imunologia e genética microbiana, pelos estudantes. Ela visa a todos os alunos, em seus respectivos níveis de qualificação e compreensão, e, ao mesmo tempo, aborda os maiores desafios que os professores enfrentam. As atualizações realizadas na 12ª edição salientam a pedagogia consistente e as explicações claras do livro. Alguns dos destaques são apresentados a seguir.

- **Abordagem de "temas complicados" nos quadros Panorama.** Este recurso de duas páginas é centrado nos temas mais desafiadores para o domínio dos alunos: metabolismo (Capítulo 5), genética (Capítulo 8) e imunologia (Capítulo 16). Cada quadro fragmenta esses conceitos importantes em etapas manejáveis e oferece ao estudante uma estrutura de aprendizagem clara para os capítulos relacionados. Alguns quadros incluem um código de referência rápida (QR, de *quick-reference code*), que permite ao estudante associar o conteúdo apresentado a vídeos relacionados ao *Microflix* através de seus smartphones.
- **Quadros Doenças em foco.** Estes recursos de duas páginas aparecem dentro de cada capítulo que aborda doenças de órgãos e sistemas (Capítulos 21-26), bem como no Capítulo 19 (Distúrbios do sistema imune). Cada quadro foca uma determinada doença e associa essa discussão a um desafio do mundo real relacionado; muitos apresentam questões de saúde pública.
- **Seção sobre complemento reformulada no Capítulo 16 (Imunidade inata: defesas não específicas do hospedeiro).** O novo projeto gráfico e as discussões mais diretas tornam este conteúdo desafiador, mais fácil de ser compreendido e assimilado pelos estudantes.
- **Na clínica.** Este novo recurso, que aparece no início de cada capítulo, inclui questões de pensamento crítico que estimulam os estudantes a pensarem como profissionais da saúde em vários cenários clínicos e despertam o interesse deles para o conteúdo do capítulo que será estudado.
- **Orientações da ASM.** A American Society of Microbiology contribuiu para esta nova edição com 6 conceitos fundamentais e 22 temas relacionados, a fim de oferecer uma estrutura para a abordagem dos temas microbiológicos essenciais considerados de suma importância para além da sala de aula. A 12ª edição explica os temas e competências no início do livro e incorpora textos explicativos quando o conteúdo do capítulo corresponde a um desses 22 temas. Dessa forma, o livro consegue atingir dois desafios fundamentais: auxilia estudantes e professores a focalizarem os princípios sólidos do curso e oferece uma nova ferramenta pedagógica para os professores avaliarem a compreensão dos estudantes e estimularem o pensamento crítico.

Atualizações capítulo por capítulo

Cada capítulo desta edição foi cuidadosamente revisado, com as principais alterações de cada capítulo são resumidas a seguir.

Capítulo 1

- Novas seções sobre síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, de *Middle East respiratory syndrome*), coronavírus e síndrome respiratória aguda severa (SARS, de *Severe Acute Respiratory Syndrome*) foram adicionadas.
- Uma tabela nova, a Tabela 1.2, apresenta as descobertas representativas da Idade de Ouro da Microbiologia.

Capítulo 2

- A seção sobre energia de ativação foi revisada.

Capítulo 3

- A Figura de base 3.2, Microscópios e ampliação, foi revisada.

Capítulo 4

- A discussão sobre difusão facilitada foi revisada.
- A arte da célula foi revisada.

Capítulo 5

- Um novo quadro Panorama, direcionado ao metabolismo, foi adicionado.
- A discussão sobre especificidade enzimática foi revisada.
- A Figura 5.25, que apresenta a fotofosforilação, foi revisada.
- A discussão sobre quimio-heterotróficos foi revisada.

Capítulo 8

- Um novo quadro Panorama, direcionado à genética, foi adicionado.
- O dogma central da genética é descrito.
- Mutações e transferência gênica agora estão incluídos em uma nova seção.

Capítulo 9

- Vetores são definidos.

Capítulo 10

- A Figura 10.9, apresentando o novo EnteroPluri-test, foi revisada.

Capítulo 11

- A ordem Thiotrichales foi incluída.
- Uma discussão sobre o novo gênero *Cronobacter* foi adicionada.
- Várias das figuras foram substituídas por ilustrações aprimoradas.
- As tabelas foram revisadas e simplificadas.
- A nomenclatura foi atualizada.

Capítulo 12

- A discussão sobre a taxonomia de algas e protozoários foi atualizada.

Capítulo 13

- Uma discussão sobre o uso de vírus oncolíticos no tratamento do câncer foi adicionada.
- A discussão sobre enzimas virais foi revisada.

Capítulo 14

- O Capítulo 14 foi atualizado para refletir o uso do termo *reinfecções associadas aos cuidados da saúde.*

Capítulo 16

- Um novo quadro Panorama, direcionado à imunidade, foi adicionado.
- Uma nova figura e discussão sobre hematopoiese foi adicionada.
- A Figura 16.14 foi revisada.
- As discussões sobre sistema complemento e interferons foram amplamente revisadas.

Capítulo 17

- O conteúdo introdutório foi revisado.
- Diversas figuras foram revisadas.

Capítulo 18

- As tabelas que apresentam os cronogramas de vacinação foram atualizadas.
- Uma discussão sobre vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP, de *virus-like particle*) foi adicionada.
- O quadro Foco clínico foi reescrito e atualizado.
- As discussões sobre tecnologias vacinais e anticorpos monoclonais foram atualizadas.

Capítulo 19

- Um novo quadro Panorama, sobre doença, microbioma humano e IBD, foi adicionado.
- A discussão sobre HIV/Aids foi atualizada com novos mapas informativos.
- A seção sobre quimioterapia da Aids foi completamente revisada, incluindo novas figuras que descrevem o mecanismo de ação das terapias contra o HIV.

Capítulo 20

- A discussão sobre fármacos antivirais foi atualizada.
- A discussão sobre antibióticos efetivos contra células dormentes foi expandida.

Capítulo 21

- Um novo quadro Panorama, sobre ceratite fúngica, foi adicionado.
- Uma discussão sobre a doença da mão-pé-boca foi incluída.

Capítulo 22

- Um novo quadro Panorama, sobre doenças tropicais negligenciadas, foi adicionado.
- A discussão sobre a evolução dos testes para hanseníase foi atualizada.

Capítulo 23

- Um novo quadro Panorama, sobre mudanças climáticas e doenças, foi adicionado.
- Vários mapas foram atualizados.
- A discussão sobre sepse e choque séptico foi revisada.
- A discussão sobre doença de Lyme foi revisada, passando a incluir a temática da imunidade à reinfecção.
- Uma discussão sobre síndrome de Kawasaki foi adicionada.
- A discussão sobre dengue e dengue severa foi atualizada.

Capítulo 24

- Um novo quadro Panorama, sobre coqueluche, foi adicionado.
- A discussão sobre melioidose foi atualizada.

Capítulo 25

- Um novo quadro Panorama, sobre o cólera após desastres naturais, foi adicionado.

Capítulo 26

- Um novo quadro Panorama, com *Kits* de testes caseiros para ISTs, foi adicionado.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Sumário

PARTE 1 Fundamentos de microbiologia

1 O mundo microbiano e você 1

2 Princípios químicos 24

3 Observando microrganismos no microscópio 51

4 Anatomia funcional de células procarióticas e eucarióticas 72

5 Metabolismo microbiano 107

6 Crescimento microbiano 149

7 Controle do crescimento microbiano 176

8 Genética microbiana 201

9 Biotecnologia e tecnologia do DNA recombinante 238

PARTE 2 Visão geral do mundo microbiano

10 Classificação dos microrganismos 264

11 Procariotos: domínios Bacteria e Archaea 290

12 Eucariotos: fungos, algas, protozoários e helmintos 319

13 Vírus, viroides e príons 358

PARTE 3 Interação entre micróbio e hospedeiro

14 Princípios de doença e epidemiologia 389

15 Mecanismos microbianos de patogenicidade 417

16 Imunidade inata: defesas inespecíficas do hospedeiro 439

17 Imunidade adaptativa: defesas específicas do hospedeiro 468

18 Aplicações práticas da imunologia 492

19 Distúrbios associados ao sistema imune 515

20 Fármacos antimicrobianos 548

PARTE 4 Microrganismos e doenças humanas

21 Doenças microbianas da pele e dos olhos 579

22 Doenças microbianas do sistema nervoso 607

23 Doenças microbianas dos sistemas circulatório e linfático 637

24 Doenças microbianas do sistema respiratório 675

25 Doenças microbianas do sistema digestório 707

26 Doenças microbianas dos sistemas urinário e reprodutivo 746

PARTE 5 Microbiologia ambiental e aplicada

27 Microbiologia ambiental 771

28 Microbiologia industrial e aplicada 794

Respostas das questões para estudo conhecimento e compreensão 811

Apêndice A Expoentes, notação exponencial, logaritmos e tempo de geração 827

Apêndice B Métodos para coleta de amostras clínicas 829

Apêndice C Pronúncia de nomes científicos 831

Apêndice D Radicais utilizados em microbiologia 833

Apêndice E Classificação dos procariotos de acordo com o *Bergey's Manual* 837

Glossário 839

Créditos 857

Índice 861

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Sumário detalhado

PARTE 1 Fundamentos de microbiologia

1 O mundo microbiano e você 1

Os micróbios em nossas vidas 2

Nomeando e classificando os microrganismos 2
Nomenclatura • Tipos de microrganismos • Classificação dos microrganismos

Uma breve história da microbiologia 6
As primeiras observações • O debate sobre a geração espontânea • A Idade de ouro da microbiologia • O nascimento da quimioterapia moderna: sonhos de uma "bala mágica" • Progressos recentes na microbiologia

Os micróbios e o bem-estar humano 13
Reciclagem de elementos vitais • Tratamento de esgoto: utilizando os micróbios para a reciclagem da água • Biorremediação: utilizando os micróbios para a limpeza de poluentes • Controle de pragas de insetos por microrganismos • Biotecnologia moderna e tecnologia do DNA recombinante

Os micróbios e as doenças humanas 15
Microbiota normal • Biofilmes • Doenças infecciosas • Doenças infecciosas emergentes

Resumo para estudo • Questões para estudo 20

2 Princípios químicos 24

A estrutura dos átomos 25
Elementos químicos • Configurações eletrônicas

Como os átomos formam moléculas: ligações químicas 27
Ligações iônicas • Ligações covalentes • Ligações de hidrogênio • Peso molecular e mol

Reações químicas 30
Energia nas reações químicas • Reações de síntese • Reações de decomposição • Reações de troca • A reversibilidade das reações químicas

MOLÉCULAS BIOLÓGICAS IMPORTANTES 31

Compostos inorgânicos 32
Água • Ácidos, bases e sais • Equilíbrio ácido-base: o conceito de pH

Compostos orgânicos 34
Estrutura e química • Carboidratos • Lipídeos • Proteínas • Ácidos nucleicos • Trifosfato de adenosina (ATP)

Resumo para estudo • Questões para estudo 47

3 Observando microrganismos no microscópio 51

Unidades de medida 52

Microscopia: os instrumentos 52
Microscopia óptica • Microscopia de dois fótons • Microscopia acústica de varredura • Microscopia eletrônica • Microscopia de varredura por sonda

Preparação de amostras para microscopia óptica 62
Preparando esfregaços para coloração • Colorações simples • Colorações diferenciais • Colorações especiais

Resumo para estudo • Questões para estudo 69

4 Anatomia funcional de células procarióticas e eucarióticas 72

Comparando as células procarióticas e eucarióticas: visão geral 73

A CÉLULA PROCARIÓTICA 73

O tamanho, a forma e o arranjo das células bacterianas 73

Estruturas externas à parede celular 75
Glicocálice • Flagelos • Filamentos axiais • Fímbrias e *pili*

A parede celular 80
Composição e características • Paredes celulares e mecanismo da coloração de Gram • Paredes celulares atípicas • Dano à parede celular

Estruturas internas à parede celular 85
A membrana plasmática (citoplasmática) • O movimento de materiais através das membranas • Citoplasma • Nucleoide • Ribossomos • Inclusões • Endósporos

A CÉLULA EUCARIÓTICA 94

Flagelos e cílios 96

A parede celular e o glicocálice 96

A membrana plasmática (citoplasmática) 97

Citoplasma 98

Ribossomos 98

Organelas 98
O núcleo • Retículo endoplasmático • Aparelho de Golgi • Lisossomos • Vacúolos • Mitocôndria • Cloroplasto • Peroxissomos • Centrossomo

A evolução dos eucariotos 102

Resumo para estudo • Questões para estudo 103

5 Metabolismo microbiano 107

Reações catabólicas e anabólicas 110

Enzimas 111
Teoria da colisão • Enzimas e reações químicas • Especificidade e eficiência enzimática • Nomenclatura das enzimas • Componentes das enzimas • Fatores que influenciam a atividade enzimática • Inibição por retroalimentação • Ribozimas

Produção de energia 117
Reações de oxidação-redução • Produção de ATP • Vias metabólicas de produção de energia

Catabolismo de carboidratos 119
Glicólise • Vias alternativas à glicólise • Respiração celular • Fermentação

Catabolismo de lipídeos e de proteínas 131

Testes bioquímicos e identificação bacteriana 131

Fotossíntese 133
As reações dependentes de luz: fotofosforilação • As reações independentes de luz: o ciclo de Calvin-Benson

Um resumo dos mecanismos de produção de energia 135

Diversidade metabólica entre os organismos 136
Fotoautotróficos • Foto-heterotróficos • Quimioautotróficos • Quimio-heterotróficos

Vias metabólicas de uso de energia 140
Biossíntese de polissacarídeos • Biossíntese de lipídeos • Biossíntese de aminoácidos e proteínas • Biossíntese de purinas e pirimidinas

A integração do metabolismo 142

Resumo para estudo • Questões para estudo 144

6 Crescimento microbiano 149

Fatores necessários para o crescimento 150
Fatores físicos • Fatores químicos

Biofilmes 156

Meio de cultura 157
Meio quimicamente definido • Meio complexo • Meios e métodos para o crescimento anaeróbio • Técnicas especiais de cultura • Meios de cultivo seletivo e diferencial • Meios de enriquecimento

Obtenção de culturas puras 162

Preservação de culturas bacterianas 163

Crescimento de culturas bacterianas 163
Divisão bacteriana • Tempo de geração • Representação logarítmica das populações bacterianas • Fases do crescimento • Medida direta do crescimento microbiano • Determinação do número de bactérias por métodos indiretos

Resumo para estudo • Questões para estudo 172

7 Controle do crescimento microbiano 176

A terminologia do controle microbiano 177

A taxa de morte microbiana 178

Ações dos agentes de controle microbiano 178
Alteração na permeabilidade da membrana • Danos às proteínas e aos ácidos nucleicos

Métodos físicos de controle microbiano 180
Calor • Filtração • Baixas temperaturas • Alta pressão • Dessecação • Pressão osmótica • Radiação

Métodos químicos de controle microbiano 185
Princípios da desinfecção efetiva • Avaliando um desinfetante • Tipos de desinfetantes

Características e controle microbiano 194

Resumo para estudo • Questões para estudo 197

8 Genética microbiana 201

Estrutura e função do material genético 204
Genótipo e fenótipo • DNA e cromossomos • O fluxo da informação genética • Replicação do DNA • RNA e a síntese proteica

A regulação da expressão gênica bacteriana 214
Controle pré-transcricional • Controle pós-transcricional

Alterações no material genético 218
Mutação • Tipos de mutações • Mutágenos • A frequência de mutação • Identificando mutantes • Identificando carcinógenos químicos

Transferência genética e recombinação 225
Transformação em bactérias • Conjugação em bactérias • Transdução em bactérias • Plasmídeos e transposons

Genes e evolução 233

Resumo para estudo • Questões para estudo 234

9 Biotecnologia e tecnologia do DNA recombinante 238

Introdução à biotecnologia 239
Tecnologia do DNA recombinante • Visão geral da tecnologia do DNA recombinante

Ferramentas da biotecnologia 241
Seleção • Mutação • Enzimas de restrição • Vetores • Reação em cadeia da polimerase

Técnicas de modificação genética 244
Inserção de DNA exógeno nas células • Obtenção do DNA • Selecionando um clone • Produzindo um produto gênico

Aplicações da tecnologia do DNA recombinante 250
Aplicações terapêuticas • Projetos Genoma • Aplicações científicas • Aplicações agrícolas

Questões de segurança e ética na utilização da tecnologia do DNA recombinante 258

Resumo para estudo • Questões para estudo 260

PARTE 2 Visão geral do mundo microbiano

10 Classificação dos microrganismos 264

O estudo das relações filogenéticas 265
Os três domínios • Árvore filogenética

Classificação dos organismos 269
Nomenclatura científica • A hierarquia taxonômica • Classificação dos procariotos • Classificação dos eucariotos • Classificação dos vírus

Métodos para classificação e identificação de microrganismos 272
Características morfológicas • Coloração diferencial • Testes bioquímicos • Sorologia • Fagotipagem • Perfil de ácidos graxos • Citometria de fluxo • Composição de bases do DNA • *Fingerprinting* de DNA • Testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs, de *nucleic acid amplification tests*) • Hibridização de ácidos nucleicos • *Chips* de DNA • Unindo os métodos de classificação

Resumo para estudo • Questões para estudo 286

11 Procariotos: domínios Bacteria e Archaea 290

Grupos procarióticos 291

DOMÍNIO BACTERIA 292

Bactérias gram-negativas 292
Proteobactérias • Bactérias gram-negativas não proteobactérias

Bactérias gram-positivas 307
Firmicutes (bactérias gram-positivas com baixo índice de G + C) • Actinobacteria (bactérias gram-positivas com alto índice de G + C)

DOMÍNIO ARCHAEA 314

Diversidade dentro de Archaea 314

DIVERSIDADE MICROBIANA 315

Descobertas que ilustram a extensão da diversidade 315

Resumo para estudo • Questões para estudo 316

12 Eucariotos: fungos, algas, protozoários e helmintos 319

Fungos 320
Características dos fungos • Fungos de importância médica • Doenças fúngicas • Impactos econômicos dos fungos

Liquens 331

Algas 332
Características das algas • Filos selecionados de algas • O papel das algas na natureza

Protozoários 337
Características dos protozoários • Protozoários de importância médica

Micetozoários (bolores limosos) 341

Helmintos 342
Características dos helmintos • Platelmintos • Nematódeos

Artrópodes como vetores 351

Resumo para estudo • Questões para estudo 354

13 Vírus, viroides e príons 358

Características gerais dos vírus 359
Espectro de hospedeiros • Tamanho dos vírus

Estrutura viral 361
Ácido nucleico • Capsídeo e envelope • Morfologia geral

Taxonomia dos vírus 362

Isolamento, cultivo e identificação de vírus 363
O cultivo de bacteriófagos em laboratório • O cultivo de vírus animais em laboratório • Identificação viral

Multiplicação viral 369
Multiplicação de bacteriófagos • Multiplicação de vírus animais

Vírus e câncer 380
Transformação de células normais em células tumorais • Vírus de DNA oncogênicos • Vírus de RNA oncogênicos • Os vírus no tratamento do câncer

Infecções virais latentes 382

Infecções virais persistentes 382

Príons 383

Vírus de plantas e viroides 383

Resumo para estudo • Questões para estudo 385

PARTE 3 Interação entre micróbio e hospedeiro

14 Princípios de doença e epidemiologia 389

Patologia, infecção e doença 390

Microbiota normal 390
Relações entre a microbiota normal e o hospedeiro • Microrganismos oportunistas • Cooperação entre microrganismos

Etiologia das doenças infecciosas 394
Postulados de Koch • Exceções aos postulados de Koch

Classificação das doenças infecciosas 395
Ocorrência de uma doença • Gravidade ou duração de uma doença • Extensão do envolvimento do hospedeiro

Padrões de doença 397
Fatores predisponentes • Desenvolvimento da doença

Disseminação da infecção 398
Reservatórios de infecção • Transmissão de doenças

Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACSs) 402
Microrganismos no hospital • Hospedeiro comprometido • Cadeia de transmissão • Controle das infecções associadas aos cuidados de saúde

Doenças infecciosas emergentes 405

Epidemiologia 408
Epidemiologia descritiva • Epidemiologia analítica • Epidemiologia experimental • Notificação de casos • O Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Resumo para estudo • Questões para estudo 412

15 Mecanismos microbianos de patogenicidade 417

Como os microrganismos infectam o hospedeiro 418
Portas de entrada • As portas de entrada preferenciais • Números de microrganismos invasores • Aderência

Como os patógenos bacterianos ultrapassam as defesas do hospedeiro 421
Cápsulas • Componentes da parede celular • Enzimas • Variação antigênica • Penetração no citoesqueleto das células do hospedeiro

Como os patógenos bacterianos danificam as células do hospedeiro 424
Utilizando os nutrientes do hospedeiro: sideróforos • Dano direto • Produção de toxinas • Plasmídeos, lisogenia e patogenicidade

Propriedades patogênicas dos vírus 430
Mecanismos virais para evasão das defesas do hospedeiro • Efeitos citopáticos dos vírus

Propriedades patogênicas de fungos, protozoários, helmintos e algas 432
Fungos • Protozoários • Helmintos • Algas

Portas de saída 433

Resumo para estudo • Questões para estudo 435

16 Imunidade inata: defesas inespecíficas do hospedeiro 439

Conceito de imunidade 442

PRIMEIRA LINHA DE DEFESA: PELE E MEMBRANAS MUCOSAS 442

Fatores físicos 442

Fatores químicos 444

Microbiota normal e imunidade inata 445

SEGUNDA LINHA DE DEFESA 446

Elementos constituintes do sangue 446

Sistema linfático 448

Fagócitos 449
Ações das células fagocíticas • Mecanismo da fagocitose • Evasão microbiana da fagocitose

Inflamação 452
Vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular • Migração de fagócitos e fagocitose • Migração fagocítica e fagocitose • Reparo tecidual

Febre 455

Substâncias antimicrobianas 456
Sistema complemento • Interferons • Proteínas de ligação ao ferro • Peptídeos antimicrobianos

Resumo para estudo • Questões para estudo 464

17 Imunidade adaptativa: defesas específicas do hospedeiro 468

Sistema imune adaptativo 469

Natureza dupla do sistema imune adaptativo 469
Visão geral da imunidade humoral • Visão geral da imunidade celular

Citocinas: mensageiros químicos das células imunes 470

Antígenos e anticorpos 471
Antígenos • Anticorpos

Processo de resposta da imunidade humoral 475
Seleção clonal de células produtoras de anticorpos • Diversidade de anticorpos

Ligação antígeno-anticorpo e suas consequências 477

Processo de resposta da imunidade celular 479
Células apresentadoras de antígeno (APCs) • Classes de células T

Morte extracelular pelo sistema imune 484

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo 484

Memória imunológica 485

Tipos de imunidade adaptativa 486

Resumo para estudo • Questões para estudo 489

18 Aplicações práticas da imunologia 492

Vacinas 493
Princípios e efeitos da vacinação • Tipos de vacinas e suas características • O desenvolvimento de novas vacinas • Tecnologias vacinais • Adjuvantes • Segurança das vacinas

Imunodiagnóstico 500
Testes diagnósticos com base imunológica • Anticorpos monoclonais • Reações de precipitação • Reações de aglutinação • Reações de neutralização • Reações de fixação do complemento • Técnicas de anticorpos fluorescentes • Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA) • *Western blotting* (*immunoblotting*) • O futuro da imunologia terapêutica e diagnóstica

Resumo para estudo • Questões para estudo 512

19 Distúrbios associados ao sistema imune 515

Hipersensibilidade 516
Alergias e o microbioma • Reações tipo I (anafiláticas) • Prevenção de reações anafiláticas • Reações tipo II (citotóxicas) • Reações tipo III (imunocomplexos) • Reações tipo IV (celulares tardias)

Doenças autoimunes 526
Reações autoimunes citotóxicas • Reações autoimunes por imunocomplexos • Reações autoimunes mediadas por células

Reações relacionadas ao complexo do antígeno leucocitário humano (HLA) 528
Reações aos transplantes • Imunossupressão

O sistema imune e o câncer 532
Imunoterapia para o câncer

Imunodeficiências 533
Imunodeficiências congênitas • Imunodeficiências adquiridas

Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) 534
A origem da Aids • Infecção pelo HIV • Métodos diagnósticos • Transmissão do HIV • Aids no mundo • Prevenção e tratamento da Aids • A epidemia de Aids e a importância da pesquisa científica

Resumo para estudo • Questões para estudo 544

20 Fármacos antimicrobianos 548

A história da quimioterapia 549
Descoberta e uso dos antibióticos nos dias atuais

Espectro de atividade antimicrobiana 550

Ação dos fármacos antimicrobianos 551
Inibição da síntese de parede celular • Inibição da síntese proteica • Danos à membrana plasmática • Inibição da síntese de ácidos nucleicos • Inibição da síntese de metabólitos essenciais

Fármacos antimicrobianos comumente utilizados 554
Antibióticos antibacterianos: inibidores da síntese de parede celular • Antibióticos antimicobacterianos • Inibidores da síntese proteica • Danos à membrana plasmática • Inibidores da síntese de ácidos nucleicos • Inibição competitiva de metabólitos essenciais • Fármacos antifúngicos • Fármacos antivirais • Fármacos anti-helmínticos e antiprotozoários

Testes para orientar a quimioterapia 567
Métodos de difusão • Testes de diluição em caldo

Resistência a fármacos antimicrobianos 569
Mecanismo de resistência • Uso inadequado de antibióticos • Custo e prevenção da resistência

Uso seguro dos antibióticos 574

Efeitos da combinação de fármacos 574

Futuro dos agentes quimioterápicos 574

Resumo para estudo • Questões para estudo 576

PARTE 4 Microrganismos e doenças humanas

21 Doenças microbianas da pele e dos olhos 579

Estrutura e função da pele 580
Membranas mucosas

Microbiota normal da pele 580

Doenças microbianas da pele 581
Doenças bacterianas da pele • Doenças virais da pele • Doenças fúngicas da pele e das unhas • Infestações parasitárias da pele

Doenças microbianas dos olhos 599
Inflamação das membranas dos olhos: conjuntivite • Doenças bacterianas dos olhos • Outras doenças infecciosas dos olhos

Resumo para estudo • Questões para estudo 603

22 Doenças microbianas do sistema nervoso 607

Estrutura e função do sistema nervoso 608

Doenças bacterianas do sistema nervoso 609
Meningite bacteriana • Tétano • Botulismo • Hanseníase

Doenças virais do sistema nervoso 618
Poliomielite • Raiva • Encefalite por arbovírus

Doenças fúngicas do sistema nervoso 626
Meningite por *Cryptococcus neoformans* (criptococose)

Doenças protozoóticas do sistema nervoso 627
Tripanossomíase africana • Meningoencefalite amebiana

Doenças do sistema nervoso causadas por príons 630
Encefalopatia espongiforme bovina e doença de Creutzfeldt-Jakob variante

Doenças causadas por agentes não identificados 633
Síndrome da fadiga crônica

Resumo para estudo • Questões para estudo 633

23 Doenças microbianas dos sistemas circulatório e linfático 637

Estrutura e função dos sistemas circulatório e linfático 638

Doenças bacterianas dos sistemas circulatório e linfático 639
Sepse e choque séptico • Infecções bacterianas do coração • Febre reumática • Tularemia • Brucelose (febre ondulante) • Antraz • Gangrena • Doenças sistêmicas causadas por mordeduras e arranhaduras • Doenças transmissíveis por vetores

Doenças virais dos sistemas circulatório e linfático 655
Linfoma de Burkitt • Mononucleose infecciosa • Outras doenças e vírus Epstein-Barr • Infecções por citomegalovírus • Febre chikungunya • Febres hemorrágicas virais clássicas • Febres hemorrágicas virais emergentes

Doenças protozoóticas dos sistemas circulatório e linfático 661
Doença de Chagas (tripanossomíase americana) • Malária • Leishmaniose • Babesiose

Doença helmíntica dos sistemas circulatório e linfático 668
Esquistossomíase

Doença de etiologia desconhecida 670
Síndrome de Kawasaki

Resumo para estudo • Questões para estudo 670

24 Doenças microbianas do sistema respiratório 675

Estrutura e função do sistema respiratório 676

Microbiota normal do sistema respiratório 677

DOENÇAS MICROBIANAS DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR 677

Doenças bacterianas do trato respiratório superior 678
Faringite estreptocócica • Febre escarlate • Difteria • Otite média

Doenças virais do trato respiratório superior 680
Resfriado comum

DOENÇAS MICROBIANAS DO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR 681

Doenças bacterianas do trato respiratório inferior 681
Coqueluche (tosse comprida) • Tuberculose • Pneumonias bacterianas • Melioidose

Doenças virais do trato respiratório inferior 695
Pneumonia viral • Vírus sincicial respiratório (RSV) • *Influenza* (gripe)

Doenças fúngicas do trato respiratório inferior 698
Histoplasmose • Coccidioidomicose • Pneumonia por *Pneumocystis* • Blastomicose (blastomicose norte-americana) • Outros fungos envolvidos em doenças respiratórias

Resumo para estudo • Questões para estudo 703

25 Doenças microbianas do sistema digestório 707

Estrutura e função do sistema digestório 708

Microbiota normal do sistema digestório 708

Doenças bacterianas da boca 709
Cáries dentárias (decaimento dentário) • Doença periodontal

Doenças bacterianas do sistema digestório inferior 712
Intoxicação alimentar estafilocócica (enterotoxicose estafilocócica) • Shigelose (disenteria bacilar) • Salmonelose (Gastrenterite por *Salmonella*) • Febre tifoide • Cólera • Vibriões não coléricos • Gastrenterite por *Escherichia coli* • Gastrenterite por *Campylobacter* • Úlcera péptica por *Helicobacter* • Gastrenterite por *Yersinia* • Gastrenterite por *Clostridium perfringens* • Diarreia associada ao *Clostridium difficile* • Gastrenterite por *Bacillus cereus*

Doenças virais do sistema digestório 724
Caxumba • Hepatite • Gastrenterite viral

Doenças fúngicas do sistema digestório 732

Doenças protozoóticas do sistema digestório 733
Giardíase • Criptosporidiose • Infecção diarreica por *Cyclospora* • Disenteria amebiana (Amebíase)

Doenças helmínticas do sistema digestório 735
Teníases • Hidatidose • Nematódeos

Resumo para estudo • Questões para estudo 741

26 Doenças microbianas dos sistemas urinário e reprodutivo 746

Estrutura e função do sistema urinário 747

Estrutura e função dos sistemas reprodutivos 747

Microbiota normal dos sistemas urinário e reprodutivo 748

DOENÇAS DO SISTEMA URINÁRIO 749

Doenças bacterianas do sistema urinário 749
Cistite • Pielonefrite • Leptospirose

DOENÇAS DO SISTEMA REPRODUTIVO 751

Doenças bacterianas do sistema reprodutivo 751
Gonorreia • Uretrite não gonocócica (UNG) • Doença inflamatória pélvica (DIP) • Sífilis • Linfogranuloma venéreo (LGV) • Cancroide (cancro mole) • Vaginose bacteriana

Doenças virais do sistema reprodutivo 762
Herpes genital • Verrugas genitais • Aids

Doença fúngica do sistema reprodutivo 764
Candidíase

Doenças parasitárias do sistema reprodutivo 765
Tricomoníase • O painel de testes TORCH

Resumo para estudo • Questões para estudo 767

PARTE 5 Microbiologia ambiental e aplicada

27 Microbiologia ambiental 771

Diversidade microbiana e hábitats 772
Simbiose

Microbiologia do solo e ciclos biogeoquímicos 772
Ciclo do carbono • Ciclo do nitrogênio • Ciclo do enxofre • Vida sem a luz solar • Ciclo do fósforo • Degradação de produtos químicos sintéticos no solo e na água

Microbiologia aquática e tratamento de esgoto 780
Microrganismos aquáticos • Papel dos microrganismos na qualidade da água • Tratamento de água • Tratamento de esgoto (águas residuais)

Resumo para estudo • Questões para estudo 790

28 Microbiologia industrial e aplicada 794

Microbiologia dos alimentos 795
Alimentos e doenças • Alimentos enlatados industrialmente • Empacotamento asséptico • Radiação e preservação de alimentos industriais • Preservação de alimentos por alta pressão • O papel dos microrganismos na produção de alimentos

Microbiologia industrial 801
Tecnologia das fermentações • Produtos industriais • Fontes alternativas de energia que utilizam microrganismos • Biocombustíveis • Microbiologia industrial e o futuro

Resumo para estudo • Questões para estudo 808

Respostas das questões para estudo, conhecimento e compreensão 811

Apêndice A **Expoentes, notação exponencial, logaritmos e tempo de geração 827**

Apêndice B **Métodos para coleta de amostras clínicas 829**

Apêndice C **Pronúncia de nomes científicos 831**

Apêndice D **Radicais utilizados em microbiologia 833**

Apêndice E **Classificação dos procariotos de acordo com o *Bergey's Manual* 837**

Glossário 839

Créditos 857

Índice 861

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Na clínica

Como enfermeira(o) profissional em um hospital rural, você está revisando uma lâmina de microscópio de um raspado cutâneo de uma menina de 12 anos. A lâmina apresenta hifas ramificadas, nucleadas e entrelaçadas. A menina possui manchas secas, escamosas e com prurido em seus braços.

Dica: leia sobre os tipos de microrganismos (pp. 3-5).

1 O mundo microbiano e você

O tema geral deste livro é a relação entre os micróbios – organismos muito pequenos, que geralmente requerem o auxílio de um microscópio para serem visualizados – e as nossas vidas. Essa relação não envolve apenas os efeitos prejudiciais de certos microrganismos, como doenças e deterioração dos alimentos, mas também seus variados efeitos benéficos. Neste capítulo, apresentaremos algumas das diversas maneiras pelas quais os micróbios afetam as nossas vidas. Iniciaremos abordando sobre como os organismos são nomeados e classificados, apresentando, em seguida, uma breve história da microbiologia, que revela o quanto aprendemos em poucas centenas de anos. Posteriormente, discutiremos a incrível diversidade dos microrganismos e a sua importância ecológica, observando como é mantido o equilíbrio no ambiente por meio da reciclagem dos elementos químicos, como carbono e nitrogênio, entre o solo, os organismos e a atmosfera. Examinaremos, também como os micróbios são utilizados em aplicações comerciais e industriais para produzir alimentos, produtos químicos e fármacos (como antibióticos), e também para o tratamento de esgoto, o controle de pestes e a limpeza de poluentes. Discutiremos os micróbios no âmbito das doenças, a causa de enfermidades, como a gripe aviária (aves), encefalite do Oeste do Nilo, doença da vaca louca, diarreia, febre hemorrágica e Aids, bem como examinaremos o crescente problema de saúde pública das bactérias resistentes a antibióticos.

ASM: os microrganismos fornecem modelos essenciais que nos proporcionam conhecimentos fundamentais acerca dos processos da vida.

Bactérias *Staphylococcus aureus* presentes em células epiteliais nasais de seres humanos são mostradas na fotografia. Essas bactérias vivem de forma inofensiva, sem causar danos, sobre a pele ou no interior do nariz. A utilização inadequada de antibióticos permite a sobrevivência de bactérias que apresentam genes de resistência a antibióticos, como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). Como ilustrado no Caso Clínico, uma infecção causada por essa bactéria é resistente ao tratamento antibiótico.

Bactéria *Staphylococcus aureus* nas células epiteliais nasais de seres humanos.

Os micróbios em nossas vidas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

1-1 Listar diversas maneiras pelas quais os micróbios afetam as nossas vidas.

Para muitas pessoas, as palavras *germe* e *micróbio* representam um grupo de criaturas minúsculas que não se encaixam muito bem nas categorias de uma pergunta antiga: "É um animal, vegetal ou mineral?". Os **micróbios**, também chamados de **microrganismos**, são seres vivos minúsculos que são, em geral, individualmente muito pequenos para serem visualizados a olho nu. O grupo inclui bactérias, fungos (leveduras e bolores), protozoários e algas microscópicas. Também inclui os vírus, entidades acelulares muitas vezes consideradas como o limite entre o vivo e o não vivo (Capítulos 11, 12 e 13, respectivamente).

A nossa tendência é associar esses pequenos organismos apenas a infecções incômodas, a transtornos comuns, como alimentos deteriorados, ou a outras doenças mais severas, como a Aids. No entanto, a maioria dos microrganismos, na verdade, auxilia na manutenção do equilíbrio da vida no nosso meio ambiente. Microrganismos marinhos e de água doce constituem a base da cadeia alimentar em oceanos, lagos e rios. Os micróbios do solo auxiliam na degradação de resíduos e na incorporação do gás nitrogênio do ar em compostos orgânicos, reciclando, assim, elementos químicos do solo, água, organismos vivos e ar. Certos micróbios têm um papel fundamental na *fotossíntese*, processo gerador de oxigênio e alimento que é crucial para a vida na Terra. Os seres humanos e muitos outros animais dependem dos micróbios em seus intestinos para a digestão e a síntese de algumas vitaminas que seus corpos requerem, incluindo algumas vitaminas do complexo B, para o metabolismo, e a vitamina K, para a coagulação do sangue.

Os microrganismos também possuem muitas aplicações comerciais. São utilizados na síntese de produtos químicos, como vitaminas, ácidos orgânicos, enzimas, alcoóis e muitos fármacos. Por exemplo, os micróbios são utilizados na produção de acetona e butanol, e as vitaminas B_2 (riboflavina) e B_{12} (cobalamina) são produzidas bioquimicamente. Os processos pelos quais os micróbios produzem acetona e butanol foram descobertos, em 1914, por Chaim Weizmann, químico nascido na Rússia, trabalhando na Inglaterra. Quando a Primeira Guerra Mundial iniciou, em agosto daquele ano, a produção de acetona foi muito importante para a fabricação de cordite (tipo de pólvora sem fumaça utilizada em munições). A descoberta de Weizmann teve um papel significativo no resultado da guerra.

A indústria alimentícia também utiliza micróbios na produção, por exemplo, de vinagre, chucrute, picles, molho de soja, queijo, iogurte, pão e bebidas alcoólicas. Além disso, as enzimas dos micróbios podem agora ser manipuladas de forma que esses microrganismos produzam substâncias que normalmente não sintetizam, incluindo celulose, substâncias que auxiliam a digestão e outras que favorecem a limpeza de drenos, além de produtos terapêuticos importantes, como a insulina. As enzimas microbianas podem inclusive ter auxiliado na produção do seu jeans favorito (consultar o quadro Aplicações da microbiologia).

Apesar de apenas uma minoria dos microrganismos ser **patogênica** (causadora de doenças), o conhecimento prático sobre os micróbios é necessário para a medicina e as ciências relacionadas à saúde. Por exemplo, os funcionários de hospitais devem ser capazes de proteger os pacientes de micróbios comuns, que normalmente são inofensivos, mas podem ser nocivos para pessoas doentes e debilitadas.

Hoje, sabemos que os microrganismos são encontrados em quase todos os lugares. Até pouco tempo atrás, antes da invenção do microscópio, os micróbios eram desconhecidos para os cientistas. Milhares de pessoas morreram em epidemias devastadoras, das quais as causas e os mecanismos de transmissão não eram compreendidos. Famílias inteiras morreram porque as vacinas e os antibióticos não estavam disponíveis para combater as infecções.

Podemos ter uma ideia de como nossos conceitos atuais sobre microbiologia se desenvolveram observando alguns dos marcos históricos da microbiologia que modificaram as nossas vidas. Primeiro, contudo, observaremos os principais grupos microbianos e como os microrganismos são nomeados e classificados.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Descreva algumas das atividades prejudiciais e benéficas dos micróbios. **1-1**[1]

Nomeando e classificando os microrganismos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

1-2 Reconhecer o sistema de nomenclatura científica que utiliza dois nomes: um gênero e um epíteto específico.

1-3 Diferenciar as principais características de cada grupo de microrganismos.

1-4 Listar os três domínios.

Nomenclatura

O sistema de nomenclatura (nomeação) para organismos em uso atualmente foi estabelecido, em 1735, por Carolus Linnaeus. Os nomes científicos são latinizados, uma vez que o latim era a língua tradicionalmente utilizada pelos estudantes. A nomenclatura científica designa para cada organismo dois nomes – o **gênero** é o primeiro nome, sendo sempre iniciado com letra maiúscula; o segundo nome é o **epíteto específico** (nome das espécies), escrito sempre em letra minúscula. O organismo é designado pelos dois nomes, o gênero e o epíteto específico, e ambos são escritos em itálico ou sublinhados. Por convenção, após um nome científico ter sido mencionado uma vez, ele pode ser abreviado com a inicial do gênero seguida pelo epíteto específico.

Os nomes científicos podem, entre outras coisas, descrever um organismo, homenagear um pesquisador ou identificar

[1] Os números encontrados após as questões de Teste seu conhecimento referem-se aos Objetivos do aprendizado correspondentes.

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Jeans modernos: feitos por micróbios?

Os jeans de azul Denim têm sido muito populares desde que Levi Strauss e Jacob Davis os produziram pela primeira vez para mineradores de ouro da Califórnia, em 1873. Atualmente, as empresas que fabricam o jeans azul estão recorrendo à microbiologia para o desenvolvimento de métodos de produção ambientalmente sustentáveis que minimizem resíduos tóxicos e os custos a eles associados.

Jeans macio e desbotado

Um denim mais macio e desbotado é produzido com o auxílio de enzimas, denominadas *celulases*, oriundas de fungos *Trichoderma*. Elas digerem uma parte da celulose presente no algodão. Ao contrário de muitas reações químicas, as enzimas, em geral, atuam em temperaturas e pHs seguros. Além disso, as enzimas são proteínas e, portanto, facilmente degradadas para a remoção do esgoto industrial.

Tecido

A produção de algodão requer grandes extensões de terra e enormes quantidades de pesticidas e fertilizantes, e o rendimento da colheita depende do clima. Contudo, as bactérias podem produzir algodão e poliéster com menos impacto ambiental. A bactéria *Gluconacetobacter xylinus* produz celulose ligando unidades de glicose em cadeias simples na membrana externa da parede celular bacteriana. As microfibrilas de celulose são expulsas através de poros na membrana externa, e feixes de microfibrilas se entrelaçam, formando tiras.

Branqueamento

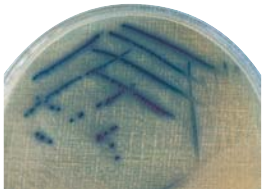
O peróxido é um agente branqueador mais seguro que o cloro e pode ser facilmente removido do tecido e do esgoto industrial por enzimas. Os pesquisadores da Novo Nordisk Biotech clonaram um gene de peroxidase de cogumelo em leveduras e cresceram as leveduras em condições de máquina de lavar. As leveduras que sobreviveram foram selecionadas como produtoras de peroxidase.

Índigo

A síntese química de índigo requer pH elevado e produz resíduos que explodem em contato com o ar. Contudo, uma companhia de biotecnologia da Califórnia, a Genencor, desenvolveu um método para produzir índigo utilizando bactérias. Os pesquisadores identificaram o gene de uma bactéria do solo, *Pseudomonas putida*, que converte o subproduto bacteriano indol em índigo. Esse gene foi inserido na bactéria *Escherichia coli*, que, por sua vez, se tornou azul.

Bioplástico

Os microrganismos podem até mesmo produzir zíperes plásticos e materiais de embalagem para os jeans. Cerca de 25 bactérias produzem grânulos de inclusão de poli-hidroxialcanoato (PHA) como reserva alimentar. Os PHAs são similares aos plásticos comuns, e por serem produzidos por bactérias, eles também são prontamente degradados por muitas bactérias. Os PHAs podem representar um material biodegradável alternativo para substituir o plástico convencional, feito a partir de petróleo.



Bactérias *E. coli* produzem índigo a partir do triptofano.

Bactéria *E. coli* produtora de índigo.

0,3 μm

TEM

o hábitat de uma espécie. Por exemplo, considere *Staphylococcus aureus*, bactéria comumente encontrada na pele humana. *Staphylo-* descreve o arranjo em cacho das células desta bactéria; *-coccus* indica que as células têm a forma semelhante a esferas. O epíteto específico, *aureus*, significa ouro, em latim, a cor de muitas colônias dessa bactéria. O gênero da bactéria *Escherichia coli* recebeu este nome em homenagem ao cientista Theodor Escherich, ao passo que seu epíteto específico, *coli*, está relacionado ao fato de *E. coli* habitar o colo, ou o intestino grosso. A **Tabela 1.1** contém mais exemplos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Diferencie gênero de epíteto específico. **1-2**

Tipos de microrganismos

Aqui é possível observar uma visão geral dos principais tipos de microrganismos. (A classificação e a identificação dos microrganismos são discutidas no Capítulo 10.)

Caso clínico: uma simples picada de aranha?

Andrea é uma universitária de 22 anos, geralmente saudável, que mora com a mãe e a irmã mais nova, ginasta do ensino médio. Ela está redigindo um artigo para a sua aula de psicologia, porém está com dificuldades devido a uma ferida avermelhada e intumescida no pulso direito, que atrapalha a digitação. "Por que esta picada de aranha não melhora?", ela se pergunta. "Está aqui há vários dias!." Ela, então, marca uma consulta médica para mostrar a lesão dolorida. Embora Andrea não apresente febre, ela possui contagem de leucócitos elevada, indicativa de infecção bacteriana. O médico de Andrea suspeita que a lesão não seja uma picada de aranha, mas sim uma infecção estafilocócica. Ele prescreve um antibiótico β-lactâmico, a cefalosporina. Aprenda mais sobre o desenvolvimento da doença de Andrea nas páginas seguintes.

O que é estafilococo? Leia mais para descobrir.

Tabela 1.1 Familiarizando-se com os nomes científicos

Use o guia da raiz das palavras para descobrir o que cada nome significa. O nome não parecerá tão estranho depois que você o traduzir. Quando encontrar um novo nome, treine sua pronúncia dizendo-o em voz alta (guias para pronúncias são apresentados no apêndice D). A pronúncia exata não será tão importante quanto a familiaridade que você terá.

A seguir, são apresentados alguns exemplos de nomes microbianos que você pode encontrar na literatura e também no laboratório.

	Fonte do nome do gênero	Fonte do epíteto específico
Salmonella enterica (bactéria)	Em homenagem ao microbiologista de saúde pública Daniel Salmon	Encontrada nos intestinos (*entero-*)
Streptococcus pyogenes (bactéria)	Aparência das células em cadeias (*strepto-*)	Produz pus (*pyo-*)
Saccharomyces cerevisiae (levedura)	Fungo (*-myces*) que utiliza açúcar (*saccharo-*)	Produz cerveja (*cerevisia*)
Penicillium chrysogenum (fungo)	Aparência microscópica semelhante a um penacho ou pincel (*penicill-*)	Produz pigmento amarelo (*chryso-*)
Trypanosoma cruzi (protozoário)	Espiralado- (*trypano-*, broca; *soma-*, corpo)	Em homenagem ao epidemiologista Oswaldo Cruz

Bactérias

Bactérias são organismos relativamente simples e de uma única célula (unicelulares). Devido ao fato de seu material genético não ser envolto por uma membrana nuclear especial, as células bacterianas são chamadas de **procariotos**, de palavras gregas que significam pré-núcleo. Os procariotos incluem as bactérias e as arqueias.

As células bacterianas apresentam uma entre várias formas possíveis. *Bacilos* (semelhantes a bastões), ilustrados na **Figura 1.1a**, *cocos* (esféricos ou ovoides) e *espirais* (espiralados ou curvados) estão entre as formas mais comuns, porém algumas bactérias possuem forma de estrela ou quadrado (ver Figuras 4.1 a 4.5, pp. 74-75). As bactérias individuais podem formar pares, cadeias, grupos ou outros agrupamentos; essas formações geralmente são características de um gênero particular ou de uma espécie de bactéria.

As bactérias são envoltas por uma parede celular que é praticamente composta por um complexo de carboidrato e proteína, chamado de *peptideoglicano*. (Em comparação, a celulose é a principal substância das paredes celulares de plantas e algas.) As bactérias geralmente se reproduzem por divisão em duas células iguais; esse processo é chamado de *fissão binária*. Para a sua nutrição, a maioria das bactérias usa compostos orgânicos encontrados na natureza, derivados de organismos vivos ou mortos. Algumas bactérias podem fabricar o seu próprio alimento por fotossíntese, e algumas obtêm seu alimento a partir de compostos inorgânicos. Muitas bactérias podem "nadar" usando apêndices de movimento, chamados de *flagelos*. (Ver discussão completa sobre bactérias no Capítulo 11.)

Arqueias

Como as bactérias, as **arqueias** consistem em células procarióticas, porém, quando apresentam paredes celulares, elas carecem de peptideoglicano. As arqueias são encontradas, muitas vezes, em ambientes extremos e se dividem em três grupos principais. As *metanogênicas* produzem metano como produto residual da respiração. As *halófilas extremas* (*halo*, sal; *fila*, gosta) vivem em ambientes extremamente salgados, como o Grande Lago Salgado e o Mar Morto. As *termófilas extremas* (*term*, calor) vivem em águas quentes sulfurosas, como nas fontes termais do Yellowstone National Park. Não são conhecidas arqueias que causem doenças em seres humanos.

Fungos

Os **fungos** são **eucariotos**, organismos cujas células possuem um núcleo distinto contendo o material genético celular (DNA), circundado por um envelope especial, denominado membrana nuclear. Os organismos do Reino Fungi podem ser unicelulares ou multicelulares (ver Capítulo 12, p. 320). Grandes fungos multicelulares, como os cogumelos, podem assemelhar-se a plantas, mas diferentemente da maioria destas últimas, os fungos não conseguem realizar fotossíntese. Fungos verdadeiros têm paredes celulares compostas principalmente de uma substância denominada *quitina*. A forma unicelular dos fungos, as *leveduras*, são microrganismos ovais maiores do que as bactérias. Os fungos mais comuns são os *bolores* (Figura 1.1b). Os bolores formam massas visíveis, denominadas *micélios*, compostas de longos filamentos (*hifas*) que se ramificam e se entrelaçam. Os crescimentos cotonosos (semelhantes ao algodão), que algumas vezes são vistos sobre o pão e as frutas, são micélios de fungos. Os fungos podem se reproduzir sexuada e assexuadamente. Eles obtêm nutrientes através da absorção de soluções de materiais orgânicos do ambiente – seja do solo, da água do mar, da água doce ou de um hospedeiro animal ou vegetal. Organismos chamados de *micetozoários* possuem características de fungos e amebas (ver Capítulo 12).

Protozoários

Os **protozoários** são micróbios unicelulares eucarióticos (ver Capítulo 12, p. 337). Os protozoários se movimentam através de pseudópodes, flagelos ou cílios. As amebas (Figura 1.1c) movem-se através de extensões de seu citoplasma, chamadas de *pseudópodes* (pés falsos). Outros protozoários possuem longos *flagelos* ou numerosos apêndices curtos para a locomoção, chamados de *cílios*. Os protozoários apresentam uma variedade de formas e vivem como entidades de vida livre ou como *parasitos* (organismos que retiram os seus nutrientes de hospedeiros vivos), absorvendo ou ingerindo compostos orgânicos do ambiente. Alguns protozoários, como a *Euglena*, são fotossintéticos. Utilizam a luz como fonte de energia e dióxido de carbono como a principal

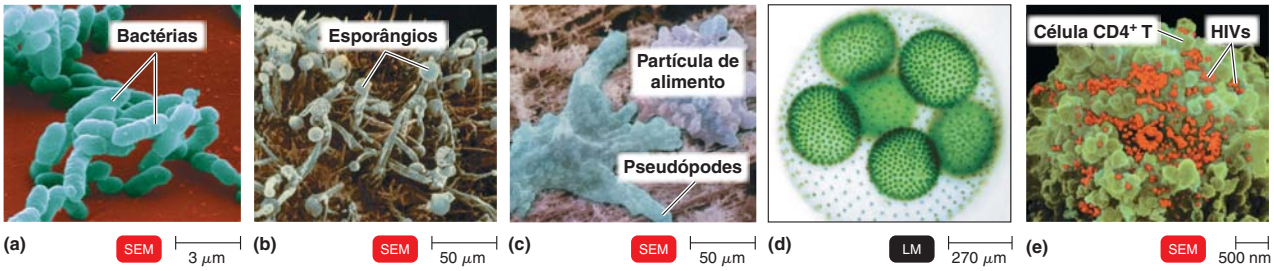


Figura 1.1 Tipos de microrganismos. (a) A bactéria em forma de bacilo, *Haemophilus influenzae,* uma das bactérias causadoras da pneumonia. **(b)** *Mucor,* bolor de pão típico, é um tipo de fungo. Quando liberados dos esporângios, os esporos que alcançam uma superfície favorável germinam, formando uma rede de hifas (filamentos) que absorvem nutrientes. **(c)** A ameba, um protozoário, se aproximando de uma partícula de alimento. **(d)** A alga *Volvox*, que ocorre em lagoas. **(e)** Vírus da imunodeficiência humana (HIV), o agente causador da Aids, brotando de uma célula T $CD4^+$.

P Como bactérias, arqueias, fungos, protozoários, algas e vírus podem ser distinguidos com base nas estruturas celulares?

Nota: Em todo este livro, um ícone vermelho sob uma microfotografia indica que ela foi colorida artificialmente. As escalas do MEV (microscópio eletrônico de varredura) e do MO (microscópio óptico) são discutidas detalhadamente no Capítulo 3.

fonte de carbono para a produção de açúcares. Os protozoários podem se reproduzir sexuada ou assexuadamente.

Algas

As **algas** são eucariotos fotossintéticos que apresentam uma ampla variedade de formas e ambas as formas reprodutivas, sexuada e assexuada (Figura 1.1d). As algas de interesse para os microbiologistas, em geral, são unicelulares (ver Capítulo 12, p. 332). As paredes celulares de muitas algas são compostas de um carboidrato chamado de *celulose*. As algas são abundantes em água doce e em água salgada, no solo e em associação com plantas. Como fotossintetizadoras, as algas necessitam de luz, água e dióxido de carbono para a produção de alimento e para seu crescimento, mas geralmente não requerem compostos orgânicos do ambiente. Como resultado da fotossíntese, as algas produzem oxigênio e carboidratos, que são, então, utilizados por outros organismos, incluindo os animais. Dessa forma, possuem um papel importante no equilíbrio da natureza.

Vírus

Os **vírus** (Figura 1.1e) são muito diferentes dos outros grupos microbianos mencionados aqui. São tão pequenos que a maioria só pode ser vista com o auxílio de um microscópio eletrônico, sendo também acelulares (não são células). A partícula viral é muito simples estruturalmente, contendo um núcleo formado somente por um tipo de ácido nucleico, DNA ou RNA. Esse núcleo é circundado por uma camada proteica, que é, muitas vezes, envolta por uma membrana lipídica, chamada de envelope. Todas as células vivas têm RNA *e* DNA, podem conduzir reações químicas e se reproduzir como unidades autossuficientes. Os vírus só podem se reproduzir usando a maquinaria celular de outros organismos. Assim, por um lado, os vírus são considerados como organismos vivos apenas quando se multiplicam no interior das células hospedeiras que infectam. Nesse sentido, os vírus são parasitos de outras formas de vida. Por outro lado, os vírus não são considerados organismos vivos, uma vez que são inertes fora de seus hospedeiros vivos. (Os vírus serão discutidos em detalhes no Capítulo 13.)

Parasitos multicelulares de animais

Embora os parasitos multicelulares de animais não sejam exclusivamente microrganismos, eles têm importância médica e, portanto, serão discutidos neste texto. Os parasitos animais são eucariotos. Os dois principais grupos de vermes parasitos são os vermes chatos e os vermes redondos, coletivamente chamados de **helmintos** (ver Capítulo 12, p. 343). Durante alguns estágios do ciclo de vida, os helmintos têm tamanho microscópico. A identificação laboratorial desses organismos inclui muitas das mesmas técnicas utilizadas para a identificação dos micróbios.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais grupos de micróbios são procariotos? Quais são eucariotos? **1-3**

Classificação dos microrganismos

Antes que a existência dos micróbios fosse conhecida, todos os organismos eram agrupados no reino animal ou no reino vegetal. Quando organismos microscópicos com características de animais e vegetais foram descobertos, no final do século XVII, um novo sistema de classificação se tornou necessário. Ainda assim, os biólogos não conseguiram chegar a um consenso com relação aos critérios de classificação desses novos organismos até o final de 1970.

Em 1978, Carl Woese desenvolveu um sistema de classificação com base na organização celular dos organismos. Todos os organismos foram agrupados em três domínios:

1. Bacteria (as paredes celulares contêm um complexo carboidrato-proteína chamado de peptideoglicano).
2. Archaea (as paredes celulares, se presentes, não possuem peptideoglicano).
3. Eukarya, que inclui os seguintes grupos:
   - Protistas (micetozoários, protozoários e algas);
   - Fungos (leveduras unicelulares, bolores multicelulares e cogumelos);

- Plantas (musgos, samambaias, coníferas e plantas com flores);
- Animais (esponjas, vermes, insetos e vertebrados).

A classificação será discutida em mais detalhes nos Capítulos 10 a 12.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais são os três domínios? **1-4**

Uma breve história da microbiologia

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **1-5** Explicar a importância das observações realizadas por Hooke e van Leeuwenhoek.
- **1-6** Comparar geração espontânea e biogênese.
- **1-7** Identificar as contribuições feitas por Needham, Spallanzani, Virchow e Pasteur para a microbiologia.
- **1-8** Explicar como o trabalho de Pasteur influenciou Lister e Koch.
- **1-9** Identificar a importância dos postulados de Koch.
- **1-10** Identificar a importância do trabalho de Jenner.
- **1-11** Identificar as contribuições para a microbiologia realizadas por Ehrlich e Fleming.
- **1-12** Definir *bacteriologia, micologia, parasitologia, imunologia* e *virologia*.
- **1-13** Explicar a importância da genética microbiana e da biologia molecular.

Os ancestrais bacterianos foram as primeiras células vivas a aparecerem na Terra. Durante muito tempo na história humana, as pessoas sabiam pouco sobre as reais causas, mecanismo de transmissão e tratamento efetivo das doenças. Examinaremos agora alguns conhecimentos da microbiologia que impulsionaram o progresso desse campo para o estágio altamente tecnológico atual.

As primeiras observações

Em 1665, após observar uma fina fatia de cortiça em um microscópio rudimentar, o inglês Robert Hooke declarou que as menores unidades estruturais da vida eram "pequenas caixas" ou "células". Posteriormente, utilizando seu microscópio aprimorado, Hooke observou células individuais. A descoberta de Hooke marcou o início da **teoria celular** – *a teoria de que todas as coisas vivas são compostas por células*.

Embora o microscópio de Hooke fosse capaz de mostrar células grandes, não tinha resolução suficiente que lhe permitisse ver claramente os micróbios. O comerciante holandês e cientista amador Anton van Leeuwenhoek foi provavelmente o primeiro a observar microrganismos vivos através das lentes de aumento dos mais de 400 microscópios que ele construiu. Entre 1673 e 1723, ele escreveu sobre os "animáculos" que visualizou através de seus microscópios simples de lente única. Van Leeuwenhoek realizou ilustrações detalhadas dos organismos que encontrou na água da chuva, nas fezes e em material de raspado de dentes. Esses desenhos foram identificados como representações de bactérias e protozoários (**Figura 1.2**).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é teoria celular? **1-5**

O debate sobre a geração espontânea

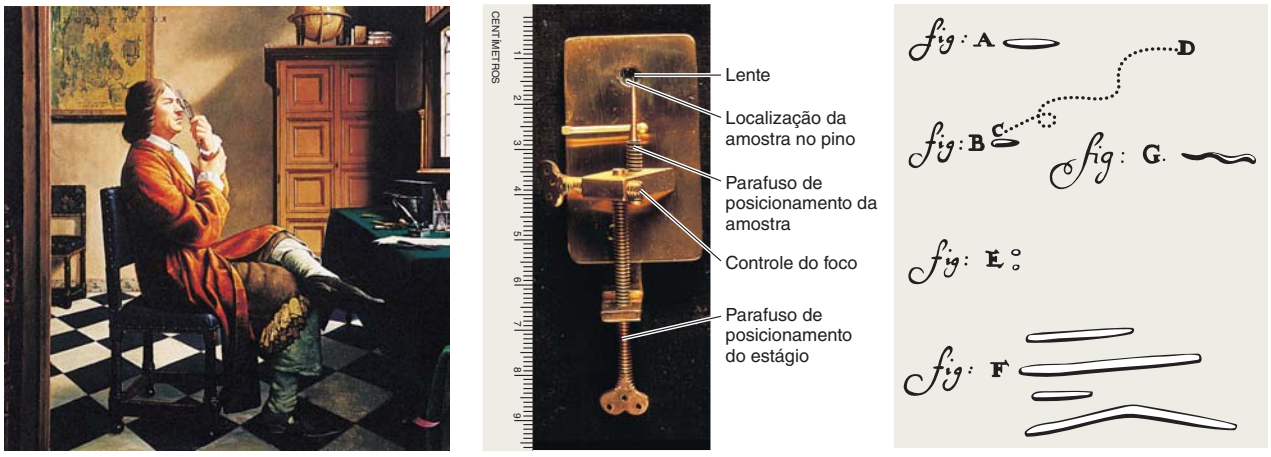
Após van Leeuwenhoek descobrir o mundo anteriormente "invisível" dos microrganismos, a comunidade científica interessou-se nas origens desses minúsculos seres vivos. Até a segunda metade do século XIX, muitos cientistas e filósofos acreditavam que algumas formas de vida poderiam surgir espontaneamente da matéria morta; eles chamaram esse processo hipotético de **geração espontânea**. Não mais do que 100 anos atrás, as pessoas comumente acreditavam que sapos, cobras e ratos poderiam se originar do solo úmido; que as moscas poderiam surgir a partir de estrume; e que as larvas (que hoje sabemos que são larvas de moscas) poderiam se originar de cadáveres em decomposição.

O médico Francesco Redi iniciou, em 1668, os trabalhos para demonstrar que as larvas não eram geradas espontaneamente. Redi encheu duas jarras com carne em decomposição. A primeira foi deixada aberta, permitindo que as moscas postassem ovos na carne, que, posteriormente, se desenvolveram em larvas. A segunda jarra foi selada e, assim, como as moscas não conseguiram atingir o interior do frasco, nenhuma larva apareceu. Ainda assim, os antagonistas de Redi não se convenceram; eles argumentavam que o ar fresco era necessário para ocorrer a geração espontânea. Então, Redi realizou um segundo experimento, no qual uma jarra foi coberta com uma fina rede, em vez de ser lacrada. Nenhuma larva apareceu na jarra coberta com a rede, embora o ar estivesse presente.

Os resultados de Redi representaram um forte golpe no antigo conceito de que as formas grandes de vida poderiam surgir de formas não vivas. Contudo, muitos cientistas ainda acreditavam que organismos pequenos, como os "animáculos" de van Leeuwenhoek, eram simples o bastante para serem gerados a partir de materiais não vivos.

A questão da geração espontânea dos microrganismos se reforçou em 1745, quando John Needham descobriu que mesmo após ter aquecido o caldo de galinha e o caldo de milho antes de armazená-los em frascos cobertos, as soluções resfriadas em pouco tempo ficaram repletas de microrganismos. Needham considerou que os micróbios desenvolviam-se espontaneamente a partir de caldos. Vinte anos depois, Lazzaro Spallanzani sugeriu que os microrganismos do ar provavelmente entraram nas soluções de Needham após estas serem fervidas. Spallanzani demonstrou que os caldos nutrientes aquecidos *após* serem lacrados em um frasco não apresentavam desenvolvimento microbiano. Needham respondeu alegando que a "força vital" necessária para a geração espontânea tinha sido destruída pelo calor e foi mantida fora dos frascos pelos lacres.

As observações de Spallanzani foram criticadas com o argumento de que não existia oxigênio suficiente nos frascos lacrados para o desenvolvimento da vida microbiana.



(a) Van Leeuwenhoek utilizando o seu microscópio **(b)** Réplica do microscópio **(c)** Ilustrações de bactérias

Figura 1.2 Observações microscópicas de Anton van Leeuwenhoek. (a) Ao segurar seu microscópio próximo a uma fonte de luz, van Leeuwenhoek conseguiu observar organismos vivos que eram muito pequenos para serem vistos a olho nu. **(b)** A amostra foi colocada na ponta do local ajustável e observada pelo outro lado através da lente pequena, quase esférica. A maior ampliação possível com este microscópio foi de cerca de 300× (vezes). **(c)** Algumas das ilustrações de bactérias de van Leeuwenhoek, produzidas em 1683. As letras representam várias formas de bactérias. C-D representa a trajetória do movimento observado por ele.

P Por que a descoberta de van Leeuwenhoek foi tão importante?

A teoria da biogênese

Em 1858, Rudolf Virchow desafiou a questão da geração espontânea com o conceito de **biogênese**, hipotetizando que células vivas surgiam apenas de células vivas preexistentes. Como ele não podia oferecer nenhuma prova científica, os argumentos sobre a geração espontânea continuaram até 1861, quando a questão foi, por fim, elucidada pelo cientista francês Louis Pasteur.

Pasteur demonstrou que os microrganismos estão presentes no ar e podem contaminar soluções estéreis, porém o ar, por si próprio, não origina micróbios. Ele encheu vários frascos, que tinham a abertura em forma de pescoço curto, com caldo de carne e, então, ferveu o conteúdo. Alguns deles ele deixou que esfriassem abertos. Em poucos dias, esses frascos estavam contaminados com micróbios. Os outros frascos, lacrados após a fervura, estavam livres de microrganismos. A partir desses resultados, Pasteur fundamentou que os micróbios do ar eram os agentes responsáveis pela contaminação da matéria não viva.

Pasteur, em seguida, colocou caldo em frascos de pescoço longo, com abertura terminal, e dobrou os pescoços, formando curvas no formato de um S (**Figura 1.3**). Os conteúdos dos frascos foram então fervidos e resfriados. O meio de cultura nos frascos não apodreceu e não apresentou sinais de vida, mesmo após meses. O modelo único criado por Pasteur permitia que o ar entrasse no frasco, mas o pescoço curvado capturava todos os microrganismos do ar que poderiam contaminar o meio de cultura. (Alguns desses frascos originais ainda estão em exposição no Instituto Pasteur, em Paris. Eles foram lacrados, mas, como o frasco mostrado na Figura 1.3, não mostram sinais de contaminação mais de 100 anos depois da realização do experimento.)

Pasteur mostrou que os microrganismos podem estar presentes na matéria não viva – sobre sólidos, em líquidos e no ar. Além disso, ele demonstrou conclusivamente que a vida microbiana pode ser destruída pelo calor e que métodos podem ser idealizados com o objetivo de bloquear o acesso dos microrganismos do ar aos meios nutrientes. Essas descobertas formam a base das **técnicas de assepsia**, que previnem a contaminação por microrganismos indesejáveis e que agora são práticas rotineiras para muitos procedimentos médicos e em laboratórios. As técnicas modernas de assepsia estão entre os primeiros e mais importantes conceitos que um iniciante em microbiologia aprende.

O trabalho de Pasteur forneceu evidências de que os microrganismos não podem se originar das forças místicas presentes em materiais não vivos. Ao contrário, o surgimento de vida "espontânea" em soluções não vivas pode ser atribuído aos microrganismos que já estavam presentes no ar e nos próprios fluidos. Os cientistas agora acreditam que provavelmente uma forma de geração espontânea ocorreu na Terra primitiva, quando a primeira vida surgiu, mas concordam que isso não acontece sob as condições ambientais atuais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual evidência sustenta a geração espontânea? **1-6**
- Como a geração espontânea foi refutada? **1-7**

A idade de ouro da microbiologia

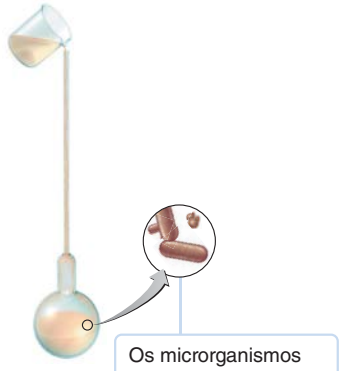
O período de 1857 a 1914 foi apropriadamente chamado de a Idade de Ouro da Microbiologia. Avanços rápidos, proporcionados principalmente por Pasteur e Robert Koch, levaram ao estabelecimento da microbiologia. As descobertas incluíram tanto os agentes causadores de muitas doenças, quanto o papel da imunidade na prevenção e na cura das enfermidades. Durante esse produtivo período, os microbiologistas estudaram as atividades químicas de microrganismos, melhoraram as técnicas

FIGURA DE BASE 1.3

Refutando a teoria da geração espontânea

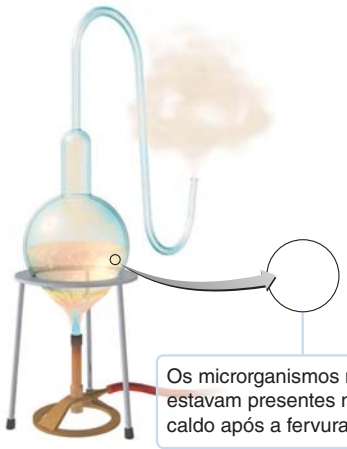
De acordo com a teoria da geração espontânea, a vida pode surgir espontaneamente a partir de matéria não viva, como cadáveres e solo. O experimento de Pasteur, descrito abaixo, demonstra que os micróbios estão presentes na matéria não viva – ar, líquidos e sólidos.

1 Pasteur primeiramente despejou caldo de carne bovina em um frasco de pescoço comprido.



Os microrganismos estavam presentes no caldo.

2 Em seguida, ele aqueceu o pescoço do frasco e o curvou em formato de S; então, ele ferveu o caldo por vários minutos.



Os microrganismos não estavam presentes no caldo após a fervura.

3 Os microrganismos não apareceram na solução resfriada, mesmo após bastante tempo.

A curvatura impediu que os micróbios entrassem no frasco.

Os microrganismos não estavam presentes mesmo após bastante tempo.

CONCEITOS-CHAVE

- Pasteur demonstrou que os micróbios são responsáveis pela deterioração dos alimentos, conduzindo os pesquisadores à conexão entre micróbios e doenças.
- Seus experimentos e observações forneceram as bases para as técnicas de assepsia, que são utilizadas na prevenção da contaminação microbiana, como apresentado na foto à direita.

Alguns destes frascos originais ainda estão em exposição no Instituto Pasteur, em Paris. Eles foram selados, mas não apresentam nenhum sinal de contaminação mais de 100 anos depois.

de microscopia e de cultivo de microrganismos e desenvolveram vacinas e técnicas cirúrgicas. Alguns dos principais eventos que ocorreram durante a Idade de Ouro da Microbiologia estão listados na **Figura 1.4**.

Fermentação e pasteurização

Uma das etapas fundamentais que estabeleceu a relação entre microrganismos e doenças ocorreu quando um grupo de mercadores franceses pediu a Pasteur que descobrisse por que o vinho e a cerveja azedavam. Eles esperavam desenvolver um método que impedisse a deterioração dessas bebidas quando enviadas a longas distâncias. Naquele tempo, muitos cientistas acreditavam que o ar convertia os açúcares desses fluidos em álcool. Pasteur descobriu, ao contrário, que microrganismos, chamados de leveduras, convertiam os açúcares em álcool na ausência de ar. Esse processo, chamado de **fermentação** (ver Capítulo 5, p. 127), é utilizado na produção de vinho e cerveja. O azedamento e a deterioração são causados por organismos diferentes, chamados de bactérias. Na presença de ar, bactérias transformam o álcool em vinagre (ácido acético).

A solução de Pasteur para o problema da deterioração foi o aquecimento da cerveja e do vinho o suficiente para matar a maioria das bactérias que causavam o estrago. Esse processo, chamado de **pasteurização**, hoje é comumente utilizado, a fim de se reduzir a deterioração e de se destruir bactérias potencialmente nocivas presentes no leite, bem como em algumas bebidas alcoólicas.

A teoria do germe da doença

Antes da época de Pasteur, os tratamentos eficazes para muitas doenças foram descobertos por tentativa e erro, mas as causas das doenças eram desconhecidas. A descoberta de que

Idade do Ouro da MICROBIOLOGIA

1857	**Pasteur** – Fermentação
1861	**Pasteur** – Geração espontânea refutada
1864	**Pasteur** – Pasteurização
1867	**Lister** – Cirurgia asséptica
1876	**Koch*** – Teoria do germe da doença
1879	**Neisser** – *Neisseria gonorrhoeae*
1881	**Koch*** – Culturas puras
	Finlay – Febre amarela
1882	**Koch*** – *Mycobacterium tuberculosis*
	Hess – Meio ágar (sólido)
1883	**Koch*** – *Vibrio cholerae*
1884	**Metchnikoff*** – Fagocitose
	Gram – Técnica da coloração de Gram
	Escherich – *Escherichia coli*
1887	**Petri** – Placa de Petri
1889	**Kitasato** – *Clostridium tetani*
1890	**von Bering*** – Antitoxina diftérica
	Ehrlich* – Teoria da imunidade
1892	**Winogradsky** – Ciclo do enxofre
1898	**Shiga** – *Shigella dysenteriae*
1908	**Ehrlich*** – Tratamento da sífilis
1910	**Chagas** – *Trypanosoma cruzi*
1911	**Rous*** – Vírus causadores de tumores (Prêmio Nobel de 1966)

Louis Pasteur (1822–1895)
Demonstrou que a vida não é gerada espontaneamente a partir de matéria não viva.

Joseph Lister (1827–1912)
Realizou cirurgia em condições assépticas utilizando fenol. Provou que os micróbios provocam infecções de feridas cirúrgicas.

Robert Koch (1843–1910)
Estabeleceu as etapas experimentais capazes de relacionar um micróbio específico a uma doença específica.

Figura 1.4 Marcos na Idade do Ouro da Microbiologia. Um asterisco (*) indica um vencedor do Prêmio Nobel.

P Por que você acredita que a Idade do Ouro da Microbiologia ocorreu neste período?

as leveduras têm um papel fundamental na fermentação foi a primeira ligação entre a atividade de um microrganismo e as mudanças físicas e químicas nas matérias orgânicas. Essa descoberta alertou os cientistas para a possibilidade de que os microrganismos pudessem ter relações similares com plantas e animais – especificamente, que os microrganismos pudessem causar doenças. Essa ideia ficou conhecida como **teoria do germe da doença**.

A teoria do germe encontrou grande resistência no começo, tendo em vista que por séculos acreditava-se que as doenças eram punições para um crime ou delito de um indivíduo. Quando os habitantes de toda uma aldeia ficavam doentes, as pessoas frequentemente colocavam a culpa da doença em demônios que apareciam como odores fétidos de esgotos ou nos vapores venenosos dos pântanos. A maioria das pessoas nascidas na época de Pasteur achava inconcebível que micróbios "invisíveis" pudessem viajar pelo ar e infectar plantas e animais, ou permanecer em roupas e camas para serem transmitidos de uma pessoa para outra. Apesar dessas dúvidas, os cientistas acumularam gradualmente as informações necessárias para sustentar a nova teoria do germe.

Em 1865, Pasteur foi chamado para ajudar no combate à doença do bicho-da-seda, que estava arruinando a indústria da seda em toda a Europa. Décadas antes, o microscopista amador Agostino Bassi tinha provado que outra doença do bicho-da-seda era causada por um fungo. Utilizando os dados fornecidos por Bassi, Pasteur descobriu que a infecção mais recente era causada por um protozoário e, então, desenvolveu um método para identificar os bichos-da-seda que estavam contaminados.

Em 1860, Joseph Lister, um cirurgião inglês, aplicou a teoria do germe nos procedimentos médicos. Lister estava ciente de que, em 1840, o médico húngaro Ignaz Semmelweis tinha demonstrado que os médicos, que naquela época não faziam assepsia das mãos, transmitiam infecções rotineiramente (febre puerperal ou em crianças recém-nascidas) de uma paciente de obstetrícia para outra. Lister também tinha conhecimento sobre o trabalho de Pasteur relacionando os micróbios com as doenças em animais. Desinfetantes não eram usados naquela época, mas Lister sabia que o fenol (ácido carbólico) matava as bactérias, então começou a tratar as feridas cirúrgicas com uma solução de fenol. A prática para reduzir a incidência de infecções e morte foi adotada rapidamente por outros cirurgiões. Suas descobertas provaram que os microrganismos provocam infecções em feridas cirúrgicas.

A primeira evidência de que bactérias realmente causam doenças veio de Robert Koch, em 1876. Koch, um médico alemão, era o jovem rival de Pasteur na corrida para descobrir a causa do antraz, doença que estava destruindo os rebanhos de gado e ovelhas na Europa. Koch descobriu bactérias em forma de bacilos, conhecidas atualmente como *Bacillus anthracis*, no san-

gue de um rebanho que morreu de antraz. Ele cultivou a bactéria em meio de cultura e, então, injetou amostras da cultura em animais saudáveis. Quando esses animais adoeceram ou morreram, Koch isolou a bactéria presente no sangue e a comparou com a bactéria originalmente isolada. Ele descobriu que as duas amostras continham a mesma bactéria.

Dessa forma, Koch estabeleceu os **Postulados de Koch**, uma sequência de etapas experimentais capazes de relacionar diretamente um micróbio específico a uma doença específica (ver Figura 14.3, p. 395). Durante os últimos 100 anos, esses mesmos critérios têm sido extremamente úteis nas investigações para provar que microrganismos específicos causam muitas doenças. Os postulados de Koch, suas limitações e suas aplicações nas doenças serão discutidos em mais detalhes no Capítulo 14.

Vacinação

Frequentemente um tratamento ou um procedimento preventivo é desenvolvido antes que os cientistas saibam como funciona. A vacina contra a varíola é um exemplo disso. Quase 70 anos antes de Koch estabelecer que um microrganismo específico causava o antraz, Edward Jenner, um jovem médico inglês, iniciou um experimento para descobrir um modo de proteger as pessoas da varíola. A doença periodicamente varria a Europa, matando milhares de pessoas, e também foi responsável por eliminar 90% dos norte-americanos nativos da Costa Leste americana, quando os colonizadores europeus trouxeram a infecção ao Novo Mundo.

Quando uma jovem que trabalhava na ordenha de vacas informou a Jenner que ela não contraía varíola porque já havia estado doente de varíola bovina* – doença mais branda que a varíola – ele decidiu testar a história da jovem. Primeiro, Jenner coletou raspados das feridas provenientes das vacas. Então, ele inoculou um voluntário de 8 anos de idade com o material retirado das feridas através de pequenos arranhões no braço do garoto com uma agulha contaminada. Os arranhões deram origem a bolhas. Em poucos dias, o voluntário estava com uma forma amena da doença, mas se recuperou e nunca mais contraiu nem a varíola bovina e nem a varíola humana. A proteção contra a doença fornecida pela vacinação (ou através da recuperação da doença em si) é chamada de **imunidade**. Discutiremos os mecanismos de imunidade no Capítulo 17.

Anos após o experimento de Jenner, Pasteur desvendou porque a vacinação funciona. Ele descobriu que a bactéria causadora da cólera aviária perde a sua capacidade de causar doença (perde a sua *virulência,* ou torna-se *avirulenta*) após cultivo em laboratório por longos períodos. Contudo, essa bactéria e outros microrganismos com virulência diminuída eram capazes de induzir imunidade contra infecções subsequentes por seus companheiros virulentos. A descoberta desse fenômeno forneceu a chave para o sucesso do experimento de Jenner com varíola bovina. Tanto a varíola humana quanto a bovina são causadas por vírus. Mesmo que o *Cowpox virus* não seja um derivado produzido em laboratório do vírus causador da varíola, sua semelhança com o vírus da varíola é tão grande que ele pode induzir imunidade contra ambas as viroses. Pasteur utilizou o termo *vacina* para culturas de microrganismos avirulentos utilizados para inoculação preventiva. (A palavra em latim *vacca* significa vaca – dessa forma, o termo *vacina* é uma homenagem ao trabalho anterior de Jenner, sobre a inoculação da varíola bovina.)

O experimento de Jenner, na verdade, não foi o primeiro a utilizar um agente viral vivo – neste caso, o vírus *Cowpox* – para produzir imunidade. Com início em 1500, médicos chineses imunizavam pacientes contra a varíola através da remoção de raspados de pústulas secas de um indivíduo acometido por um quadro brando da doença, moendo os raspados até que estes se tornassem um pó fino e, após, inoculando o pó no nariz da pessoa a ser imunizada.

Algumas vacinas ainda são produzidas a partir de linhagens de microrganismos avirulentos que estimulam a imunidade contra uma linhagem virulenta relacionada. Outras vacinas são feitas a partir de micróbios virulentos mortos, de componentes isolados de microrganismos virulentos, ou por técnicas de engenharia genética.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Resuma, com suas palavras, a teoria do germe da doença. **1-8**
- Qual a importância dos postulados de Koch? **1-9**
- Qual o significado da descoberta de Jenner? **1-10**

O nascimento da quimioterapia moderna: sonhos de uma "bala mágica"

Após a relação entre microrganismos e doenças ter sido estabelecida, os médicos microbiologistas direcionaram as novas pesquisas para a busca de substâncias que pudessem destruir o microrganismo patogênico sem causar nenhum mal à pessoa ou ao animal infectado. O tratamento de uma doença através da utilização de substâncias químicas é chamado de **quimioterapia**. (O termo se refere também ao tratamento químico de doenças não infecciosas, como o câncer.) Substâncias químicas produzidas naturalmente por bactérias e fungos para atuar contra outros microrganismos são chamadas de **antibióticos**. Os agentes quimioterápicos preparados a partir de compostos químicos em laboratório são chamados de **medicamentos sintéticos**. O sucesso da quimioterapia baseia-se no fato de que alguns compostos químicos são mais nocivos aos microrganismos do que ao hospedeiro infectado. A terapia antimicrobiana será discutida em detalhes no Capítulo 20.

Os primeiros medicamentos sintéticos

Paul Ehrlich foi o idealista que disparou o primeiro tiro na revolução quimioterápica. Como estudante de medicina, Ehrlich especulou sobre uma "bala mágica" que pudesse combater e destruir o patógeno sem prejudicar o hospedeiro. Em 1910, após testar centenas de substâncias, ele descobriu um agente quimioterápico, chamado de *salvarsan*, derivado de arsênico, efetivo contra a sífilis. O agente foi chamado de *salvarsan* por ter sido considerado a salvação contra a sífilis e conter arsênio. Antes dessa descoberta, o único químico conhecido no arsenal médico europeu era um extrato retirado da casca de uma árvore sul-americana, o *quinino*, que havia sido usado pelos conquistadores espanhóis no tratamento da malária.

No final da década de 1930, os pesquisadores desenvolveram diversos outros medicamentos sintéticos que podiam destruir

*N. de R.T. A varíola bovina é causada pelo *Cowpox virus*.

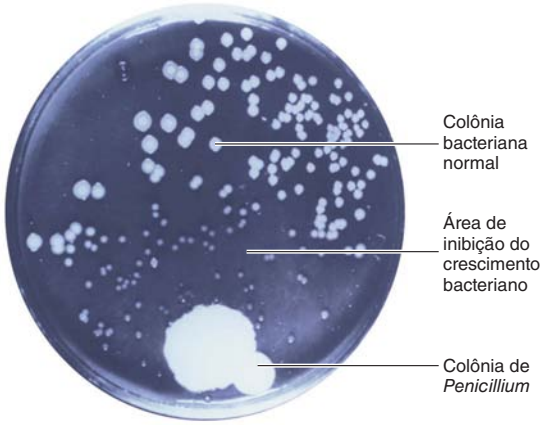


Figura 1.5 A descoberta da penicilina. Alexander Fleming documentou esta fotografia em 1928. A colônia do fungo *Penicillium* acidentalmente contaminou a placa e inibiu o crescimento das bactérias adjacentes.

P Por que você acredita que a penicilina não é mais tão efetiva quanto antigamente?

microrganismos. A maioria desses medicamentos era derivada de corantes. Isso aconteceu porque os corantes, sintetizados e produzidos para tecidos, eram rotineiramente testados em relação à atividade antimicrobiana pelos microbiologistas, que procuravam a "bala mágica". Além disso, as *sulfonamidas* (medicamentos derivados da sulfa) foram sintetizadas no mesmo período.

Um acidente afortunado: os antibióticos

O primeiro antibiótico foi descoberto por acidente. Alexander Fleming, médico e bacteriologista escocês, quase descartou algumas placas de cultura que haviam sido contaminadas por fungos. Felizmente, ele percebeu um curioso padrão de crescimento nas placas – uma área clara, onde o crescimento bacteriano havia sido inibido, se apresentava ao redor do fungo (**Figura 1.5**). Fleming estava diante de um fungo que inibiu o crescimento de uma bactéria. O fungo ficou conhecido como *Penicillium chrysogenum*, e o inibidor ativo deste fungo foi chamado de *penicilina*. Assim, a penicilina é um antibiótico produzido por um fungo. A enorme utilidade da penicilina não foi notada até a década de 1940, quando foi testada clinicamente e produzida em grande escala.

Desde as descobertas iniciais dos antibióticos, milhares de outros foram desenvolvidos. Infelizmente, os antibióticos e outros fármacos quimioterápicos não estão livres de problemas. Muitos fármacos antimicrobianos matam os micróbios patogênicos, mas também produzem danos ao hospedeiro infectado. Por razões que serão discutidas mais tarde, a toxicidade para seres humanos é um problema específico no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças virais. O crescimento viral depende dos processos vitais das células hospedeiras normais. Assim, existem poucos medicamentos antivirais efetivos, pois um medicamento capaz de interferir na reprodução viral também pode afetar as células não infectadas do corpo.

Ao longo dos anos, cada vez mais micróbios também desenvolveram resistência a antibióticos que um dia já foram bastante efetivos contra eles. A resistência aos fármacos resulta de mudanças genéticas nos micróbios, tornando-os capazes de tolerar certa quantidade de um antibiótico, que normalmente inibiria o seu crescimento (ver quadro no Capítulo 26, p. 756). Por exemplo, um micróbio pode produzir enzimas que inativam os antibióticos, ou um microrganismo pode sofrer alterações em sua superfície que impedem a ligação ou a entrada de um fármaco.

O surgimento recente de *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina deixou em alerta os profissionais da saúde, uma vez que esse fato indica que algumas infecções bacterianas previamente tratáveis podem, em breve, se tornar impossíveis de serem tratadas com antibióticos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Em que consistia a "bala mágica" de Ehrlich? **1-11**

Progressos recentes na microbiologia

A questão da solução da resistência a fármacos, a identificação de viroses e o desenvolvimento de vacinas requerem técnicas de pesquisas sofisticadas e estudos correlacionados que nunca foram imaginados na época de Koch e Pasteur.

A fundamentação estabelecida durante a Idade do Ouro da Microbiologia forneceu as bases para diversas conquistas extraordinárias nos anos seguintes (**Tabela 1.2**). Novos ramos da microbiologia foram desenvolvidos, incluindo a imunologia e a virologia. Mais recentemente, o desenvolvimento de uma série de novos métodos, chamados de *tecnologia do DNA recombinante*, revolucionou as pesquisas e as aplicações práticas em todas as áreas da microbiologia.

Tabela 1.2 Prêmios Nobel concedidos para descobertas em microbiologia

Década	Descobertas
1950	Estreptomicina Etapas químicas do ciclo de Krebs Cultivo de poliovírus em culturas celulares Controle genético de reações bioquímicas
1960	Tolerância imune adquirida
1980	Técnica para a produção de anticorpos monoclonais (único puro) Genética da produção de anticorpos Genes causadores de câncer (oncogenes)
1990	Primeiros transplantes bem-sucedidos utilizando fármacos imunossupressores Enzimas que regulam o crescimento vegetal (proteínas-cinase) Separação de genes em diferentes segmentos de DNA Reações em cadeia da polimerase que amplificam (produzem múltiplas cópias de) DNA Reconhecimento de células T citotóxicas de células infectadas por vírus antes de sua destruição
2000	Canais de água e íons nas membranas plasmáticas *Helicobacter pylori* como a causa de úlceras pépticas Mecanismo do RNA de interferência (RNAi), ou silenciamento gênico pelo RNA
2010	Estrutura detalhada e função dos ribossomos

(a) Um verme parasítico da Guiné (*Dracunculus medinensis*) é removido do tecido subcutâneo de um paciente e enrolado em um pedaço de vara. Esse procedimento pode ter sido utilizado como inspiração para o desenho do símbolo apresentado na porção (b).

(b) Bastão de Asclepius, símbolo da medicina.

Figura 1.6 Parasitologia: o estudo de protozoários e vermes parasitos.

P Como você acredita que vermes parasitas sobrevivem e se aproveitam do hospedeiro humano?

Bacteriologia, micologia e parasitologia

A **bacteriologia**, o estudo das bactérias, começou com as primeiras observações dos raspados de dentes de van Leeuwenhoek. Novas bactérias patogênicas ainda são descobertas frequentemente. Muitos bacteriologistas, como Pasteur, estudaram os papéis das bactérias nos alimentos e no meio ambiente. Uma descoberta intrigante ocorreu em 1997, quando Heide Schulz descobriu uma bactéria grande o bastante para ser vista a olho nu (0,2 mm de largura). Essa bactéria, chamada de *Thiomargarita namibiensis*, vive no lodo, na costa africana. A *Thiomargarita* é incomum devido ao seu tamanho e nicho ecológico. A bactéria consome sulfito de hidrogênio, que seria tóxico aos animais que habitam o lodo (Figura 11.28, p. 315).

A **micologia**, que estuda os fungos, inclui os ramos da medicina, agricultura e ecologia. As taxas de infecções fúngicas aumentaram durante a última década, representando 10% das infecções adquiridas em hospitais. Acredita-se que as alterações climáticas e ambientais (seca severa) sejam responsáveis pelo aumento de dez vezes nas taxas de infecção por *Coccidioides immitis* na Califórnia. Novas técnicas para o diagnóstico e o tratamento das infecções fúngicas estão sendo investigadas.

A **parasitologia** é o estudo de protozoários e vermes parasitos. Devido ao fato de muitos vermes parasitos serem grandes o bastante para serem vistos a olho nu, esses organismos são conhecidos há milhares de anos. Especula-se que o símbolo da medicina, o bastão de Asclepius, represente a remoção de vermes parasitos da Guiné (**Figura 1.6**). Asclepius era um médico grego que praticava o ofício por volta de 1.200 a.C. e foi consagrado o deus da medicina.

A derrubada de florestas tropicais tem exposto os trabalhadores a parasitos previamente desconhecidos. Doenças parasitárias desconhecidas até recentemente também são encontradas em pacientes cujos sistemas imunes foram suprimidos por transplantes de órgãos, quimioterapia para câncer ou Aids.

A bacteriologia, a micologia e a parasitologia estão passando atualmente pela "era de ouro da classificação". Avanços recentes no campo da **genômica**, o estudo de todos os genes de um organismo, permitiu aos cientistas classificarem bactérias e fungos de acordo com as suas relações genéticas com outras bactérias, fungos e protozoários. Esses microrganismos foram originalmente classificados de acordo com um número limitado de características visíveis.

Imunologia

A **imunologia** é o estudo da imunidade. O conhecimento acerca do sistema imune tem se acumulado de forma constante e expandiu-se rapidamente. Estão disponíveis vacinas para diversas doenças, incluindo sarampo, rubéola (sarampo alemão), caxumba, catapora, pneumonia pneumocócica, tétano, tuberculose, gripe, coqueluche, poliomielite e hepatite B. A vacina contra a varíola foi tão eficiente que a doença foi eliminada. Os órgãos oficiais de saúde pública estimam que a pólio será erradicada dentro de poucos anos pelo uso da vacina contra a poliomielite.

Um grande avanço na imunologia ocorreu em 1933, quando Rebecca Lancefield (**Figura 1.7**) propôs que os estreptococos fossem classificados de acordo com sorotipos (variantes dentro de uma espécie) com base em certos componentes presentes nas paredes celulares das bactérias. Os estreptococos são responsáveis por várias doenças, como dor de garganta (faringite estreptocócica), síndrome do choque tóxico estreptocócico e septicemia (envenenamento do sangue).

Em 1960, os interferons, substâncias geradas pelo sistema imune do próprio corpo, foram descobertos. Os interferons inibem a replicação viral e têm desencadeado um número considerável de pesquisas relacionadas ao tratamento das doenças virais e do câncer. Atualmente, um dos maiores desafios para os imunologistas é descobrir como o sistema imune pode ser estimulado para repelir o vírus responsável pela Aids, a doença que destrói o sistema imune.

Figura 1.7 Rebecca Lancefield (1895-1981) descobriu diferenças na composição química de um polissacarídeo presente nas paredes celulares de muitos estreptococos patogênicos. Testes rápidos de laboratório utilizando técnicas imunológicas agora identificam e classificam os estreptococos nos grupos de Lancefield com base neste carboidrato.

P Por que é importante a identificação rápida dos estreptococos?

Virologia

O estudo dos vírus, a **virologia**, originou-se durante a Idade do Ouro da Microbiologia. Em 1892, Dmitri Iwanowski relatou que o organismo que causava a doença do mosaico no tabaco era tão pequeno que podia atravessar filtros finos o bastante para reter todas as bactérias conhecidas. Naquela época, Iwanowski não estava ciente de que o organismo em questão era um vírus. Em 1935, Wendell Stanley mostrou que o organismo, chamado de vírus do mosaico do tabaco (TMV, de *tobacco mosaic virus*), era fundamentalmente diferente dos outros micróbios e tão simples e homogêneo que poderia ser cristalizado como um composto químico. O trabalho de Stanley facilitou o estudo da estrutura e da química viral. A partir do desenvolvimento do microscópio eletrônico, na década de 1940, os microbiologistas puderam observar a estrutura dos vírus em detalhes, e atualmente muito mais é conhecido sobre a atividade e a estrutura desses organismos.

Tecnologia do DNA recombinante

Os microrganismos podem agora ser modificados geneticamente para a fabricação de uma grande quantidade de hormônios humanos e outras substâncias médicas que são extremamente necessárias. No final da década de 1960, Paul Berg mostrou que fragmentos do DNA (genes) humano ou animal que codificam proteínas importantes podem ser ligados ao DNA bacteriano. O híbrido resultante foi o primeiro exemplo de **DNA recombinante**. A **tecnologia do DNA recombinante** (**rDNA**) insere DNA recombinante em uma bactéria (ou outros micróbios) para a produção de grandes quantidades de uma proteína desejada. Este campo combina elementos de duas outras áreas de estudo, incluindo a **genética microbiana**, que estuda os mecanismos pelos quais os microrganismos herdam características, e a **biologia molecular**, que estuda como a informação genética é carreada em moléculas de DNA e como o DNA direciona a síntese de proteínas.

Embora a biologia molecular envolva todos os organismos, muito do nosso conhecimento de como os genes determinam características específicas tem sido revelado por meio de experimentos com bactérias. Organismos unicelulares, principalmente bactérias, possuem diversas vantagens para a pesquisa genética e bioquímica. As bactérias são menos complexas do que plantas e animais e o ciclo de vida de muitas bactérias dura menos do que uma hora; dessa forma, os cientistas podem cultivar números muito grandes de bactérias para estudo em um período de tempo relativamente curto.

Uma vez que a ciência se voltou para o estudo da vida unicelular, um rápido progresso foi observado no campo da genética. Na década de 1940, George W. Beadle e Edward L. Tatum demonstraram a relação entre genes e enzimas; o DNA foi estabelecido como o material hereditário por Oswald Avery, Colin MacLeod e Maclyn McCarty; e Joshua Lederberg e Edward L. Tatum descobriram que o material genético pode ser transferido de uma bactéria a outra por meio de um processo chamado de conjugação. Assim, na década de 1950, James Watson e Francis Crick propuseram um modelo para a estrutura e replicação do DNA. O início da década de 1960 testemunhou uma verdadeira explosão de descobertas relacionadas com o modo pelo qual o DNA controla a síntese proteica. François Jacob e Jacques Monod descobriram o RNA (ácido ribonucleico) mensageiro, uma substância química envolvida na síntese de proteínas, e, posteriormente, fizeram as principais descobertas sobre a regulação da função dos genes em bactérias. Durante o mesmo período, os cientistas desvendaram o código genético, podendo, assim, compreender como a informação para a síntese proteica no RNA mensageiro era traduzida nas sequências de aminoácidos para produzir as proteínas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Defina *bacteriologia, micologia, parasitologia, imunologia* e *virologia.* **1-12**
- Diferencie genética microbiana de biologia molecular. **1-13**

Os micróbios e o bem-estar humano

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

1-14 Listar pelo menos quatro atividades benéficas dos microrganismos.

1-15 Citar dois processos em biotecnologia que utilizam e dois que não utilizam a tecnologia do DNA recombinante.

Como mencionado anteriormente, apenas uma minoria dos microrganismos é patogênica. Os micróbios que causam deterioração de alimentos, como partes amolecidas em frutos e vegetais, decomposição de carnes e ranço de gorduras e óleos, também são uma minoria. A grande maioria dos microrganismos é benéfica ao ser humano, a outros animais e também às plantas de múltiplas e diferentes maneiras. Por exemplo, os micróbios produzem metano e etanol, que podem ser utilizados como combustíveis alternativos na geração de eletricidade e para o abastecimento de veículos. As empresas de biotecnologia estão utilizando enzimas bacterianas para degradar a celulose das plantas, para que leveduras consigam metabolizar os açúcares simples resultantes e produzir, assim, etanol. As seções seguintes mostrarão algumas dessas atividades benéficas. Nos capítulos finais, discutiremos essas características em mais detalhes.

ASM: os micróbios são essenciais para a vida como a conhecemos e para os processos que sustentam a vida.

ASM: os seres humanos utilizam e se aproveitam dos microrganismos e seus produtos.

Reciclagem de elementos vitais

As descobertas feitas por dois microbiologistas, na década de 1880, formaram a base para o conhecimento atual dos ciclos biogeoquímicos que garantem a vida na Terra. Martinus Beijerinck e Sergei Winogradsky foram os primeiros a demonstrar como as bactérias ajudam a reciclar os elementos vitais do solo e da atmosfera. A **ecologia microbiana**, os estudos das relações entre microrganismos e seu ambiente, originou-se com o trabalho desses cientistas. Atualmente, a ecologia microbiana apresenta vários ramos, incluindo os estudos de como as populações microbianas interagem com plantas e animais nos diferentes ambientes. Entre

as preocupações dos ecologistas microbianos estão a poluição das águas e a presença dos compostos tóxicos no ambiente.

Os elementos químicos carbono, nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo são essenciais para a manutenção da vida e são abundantes, mas não necessariamente nas formas em que possam ser utilizados pelos organismos. Os microrganismos são os principais responsáveis pela conversão desses elementos em formas que possam ser utilizadas por plantas e animais. Os microrganismos, sobretudo bactérias e fungos, devolvem o dióxido de carbono para a atmosfera quando decompõem resíduos orgânicos, bem como animais e vegetais mortos. Algas, cianobactérias e plantas superiores utilizam o dióxido de carbono durante a fotossíntese para produzir carboidratos para animais, fungos e bactérias. O nitrogênio é abundante na atmosfera, porém em uma forma não utilizável por plantas e animais. Somente as bactérias podem converter naturalmente o nitrogênio atmosférico em formas disponíveis para plantas e animais.

Tratamento de esgoto: utilizando os micróbios para a reciclagem da água

Com a crescente conscientização da sociedade sobre a necessidade de preservar o ambiente, muito mais pessoas estão conscientes da responsabilidade de reciclar a tão preciosa água e prevenir a poluição de rios e oceanos. Uma das maiores fontes de poluição é o esgoto doméstico, que consiste em excrementos humanos, água suja, lixos industriais e águas fluviais. O esgoto é constituído por cerca de 99,9% de água, com poucos centésimos de 1% de sólidos em suspensão. O restante é uma variedade de materiais dissolvidos.

As estações de tratamento de esgoto removem os materiais indesejáveis e os microrganismos nocivos. Os tratamentos combinam vários processos físicos com a ação de micróbios benéficos. Os sólidos maiores, como papel, madeira, vidro, cascalho e plástico, são removidos do esgoto; o restante é composto por líquidos e materiais orgânicos que as bactérias convertem em produtos secundários, como dióxido de carbono, nitratos, fosfatos, sulfatos, amônia, sulfito de hidrogênio e metano. (O tratamento de esgoto será discutido em mais detalhes no Capítulo 27.)

Biorremediação: utilizando os micróbios para a limpeza de poluentes

Em 1988, os cientistas começaram a utilizar micróbios para limpar poluentes e resíduos tóxicos produzidos por vários processos industriais. Por exemplo, algumas bactérias podem, na verdade, utilizar poluentes como fontes de energia; outras podem produzir enzimas que quebram as toxinas em substâncias menos nocivas. Ao utilizar as bactérias dessa forma – processo conhecido como **biorremediação** –, toxinas podem ser removidas de poços subterrâneos, derramamentos químicos, depósitos de resíduos tóxicos e derramamentos de petróleo, como o caso do derramamento em massa de uma plataforma oceânica de perfuração de petróleo da British Petroleum, no Golfo do México, em 2010 (ver também o quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 2, p. 31). Além disso, as enzimas bacterianas são usadas no desentupimento de bueiros, sem a necessidade de adicionar químicos nocivos ao ambiente. Em alguns casos, são utilizados microrganismos nativos ao ambiente; em outros, são aplicados micróbios modificados geneticamente. Entre os micróbios mais comumente utilizados estão determinadas espécies de bactérias dos gêneros *Pseudomonas* e *Bacillus*. As enzimas de *Bacillus* são usadas em detergentes domésticos para a remoção de manchas das roupas.

Controle de pragas de insetos por microrganismos

Além de espalhar doenças, os insetos podem devastar plantações. O controle de pragas é, portanto, importante para a agricultura e na prevenção de doenças humanas.

A bactéria *Bacillus thuringiensis* tem sido extensivamente utilizada nos Estados Unidos para o controle de pragas, como a lagarta-da-alfafa, lagarta-do-algodoeiro, brocas-do-milho, lagarta-do-repolho, a lagarta-das-maçãs e a lagarta-enroladeira de folhas de árvores frutíferas. A bactéria é pulverizada sobre as plantações atacadas por esses insetos. Ela produz cristais proteicos que são tóxicos para o sistema digestório dos insetos. O gene da toxina também foi inserido em algumas plantas, a fim de torná-las resistentes a insetos.

Pelo uso de controles microbianos, em vez de produtos químicos, os fazendeiros podem evitar prejuízos ao ambiente. Muitos inseticidas químicos, com o DDT, permanecem no solo como poluentes tóxicos e acabam sendo incorporados na cadeia alimentar.

Biotecnologia moderna e tecnologia do DNA recombinante

Anteriormente, comentamos sobre o uso comercial de microrganismos na produção de alguns alimentos comuns e compostos químicos. Essas aplicações práticas da microbiologia são chamadas de **biotecnologia**. Embora a biotecnologia tenha sido utilizada de diferentes maneiras por séculos, as técnicas se tornaram mais sofisticadas nas últimas décadas. Há alguns anos, a biotecnologia passou por uma revolução com o advento da tecnologia do DNA recombinante, expandindo o potencial de bactérias, vírus, células de leveduras e outros fungos para serem utilizados como fábricas bioquímicas em miniatura. Culturas de células animais e vegetais, assim como animais e plantas intactos, são utilizados como organismos e células recombinantes.

As aplicações da tecnologia do DNA recombinante estão aumentando a cada ano. As técnicas de DNA recombinante têm sido utilizadas para produzir um grande número de proteínas naturais, vacinas e enzimas. Essas substâncias têm grande potencial para uso em medicina; algumas são descritas na Tabela 9.1, na página 242.

Um resultado muito importante e entusiasmante das técnicas de DNA recombinante é a **terapia gênica** – a inserção de um gene ausente ou a substituição de um gene defeituoso em células humanas. Essa técnica utiliza um vírus inofensivo para transportar um gene ausente ou um novo gene para o interior de certas células hospedeiras, local onde o gene é inserido no cromossomo apropriado. Desde 1990, a terapia gênica tem sido usada para tratar pacientes com deficiência de adenosina desaminase (ADA), uma das causas da doença conhecida como imunodeficiência combinada grave (SCID, de *severe combined immunodeficiency disease*), em que as células do sistema imune são inativadas ou

perdidas; a distrofia muscular de Duchenne, doença que destrói os músculos; a fibrose cística, doença das porções secretoras das vias respiratórias, do pâncreas, das glândulas salivares e das glândulas sudoríparas; e a deficiência do receptor LDL, condição em que os receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*) estão defeituosos, não permitindo a entrada de LDL nas células. O LDL permanece no sangue em altas concentrações e leva à formação de placas de gordura nos vasos sanguíneos, aumentando o risco de aterosclerose e doença cardíaca coronariana. Os resultados da terapia gênica ainda estão sendo avaliados. Outras doenças genéticas futuramente também poderão ser tratadas por meio da terapia gênica, incluindo a hemofilia, uma incapacidade de coagulação normal do sangue; o diabetes, caracterizado por níveis elevados de açúcar no sangue; e a anemia falciforme, um tipo anormal de hemoglobina.

Além das aplicações médicas, as técnicas de DNA recombinante também são utilizadas na agricultura. Por exemplo, linhagens de bactérias alteradas geneticamente têm sido desenvolvidas para proteger frutos contra os danos de geadas, e bactérias modificadas para controlar insetos que causam danos às plantações. O DNA recombinante também tem sido usado para melhorar a aparência, o sabor e para aumentar a durabilidade de frutos e vegetais nas prateleiras. Potenciais utilizações da tecnologia do DNA recombinante na agricultura incluem resistência à seca, ao ataque de insetos, a doenças microbianas e ao aumento da tolerância a altas temperaturas de plantas cultivadas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Liste duas formas benéficas de utilização de bactérias. **1-14**
- Diferencie biotecnologia de tecnologia do DNA recombinante. **1-15**

Os micróbios e as doenças humanas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

1-16 Definir *microbiota normal* e *resistência*.

1-17 Definir *biofilme*.

1-18 Definir *doenças infecciosas emergentes*.

Microbiota normal

Todos nós vivemos do nascimento até a morte em um mundo cheio de micróbios, e todos nós temos uma variedade de microrganismos sobre e dentro do nosso corpo. Esses microrganismos constituem a nossa **microbiota normal**, ou *flora*[2] (**Figura 1.8**). A microbiota normal não nos faz nenhum mal, podendo em alguns casos ser benéfica. Por exemplo, parte da nossa microbiota normal nos protege contra doenças, impedindo o crescimento elevado de micróbios nocivos, e outra porção da nossa microbiota produz substâncias úteis, como a vitamina K e algumas vitaminas do complexo B. Infelizmente, sob determinadas circunstâncias, a microbiota normal pode nos deixar doentes ou infectar

[2] Antigamente, acreditava-se que bactérias e fungos eram plantas e, assim, o termo *flora* era utilizado.

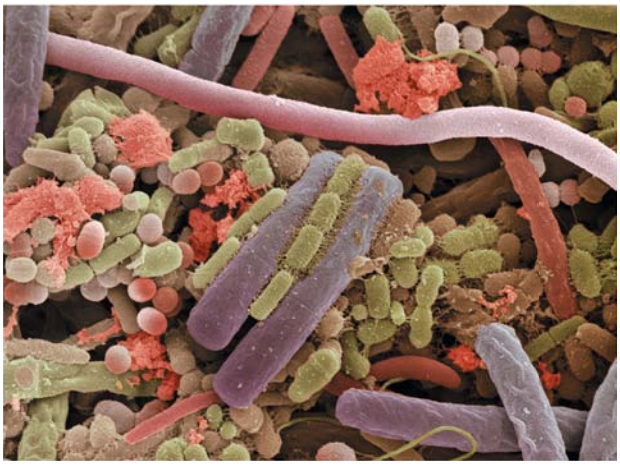


Figura 1.8 Diferentes tipos de bactérias descobertos como parte da microbiota normal sobre a superfície da língua humana.

P De que modo somos beneficiados pela produção de vitamina K pelos micróbios?

indivíduos que entram em contato conosco. Por exemplo, quando certa microbiota normal sai do seu nicho, ela pode causar doença.

Quando um micróbio é bem-vindo para a saúde humana e quando ele é um vetor de doenças? A distinção entre ter saúde e doença é, em grande parte, um equilíbrio entre as defesas naturais do corpo e as propriedades dos microrganismos de produzir doenças. Se o nosso corpo vai conseguir superar ou não as táticas ofensivas de um micróbio em particular depende da nossa **resistência** – a capacidade de prevenir doenças. Importantes resistências naturais são fornecidas pela barreira da pele, das membranas mucosas, dos cílios, do ácido estomacal e dos compostos antimicrobianos, como os interferons. Os micróbios podem ser destruídos pelos leucócitos, pela resposta inflamatória, pela febre e pelas respostas específicas do nosso sistema imune. Algumas vezes, quando nossas defesas naturais não são fortes o bastante para reagir a um invasor, elas podem ser suplementadas com antibióticos e outros fármacos.

Caso clínico

Estafilococo é o nome comum da bactéria *Staphylococcus aureus*, que faz parte da microbiota cutânea de cerca de 30% da população humana. Embora Andrea seja cuidadosa ao administrar os antibióticos conforme a prescrição, ela não aparenta melhoras em seu quadro. Após 3 dias, a lesão em seu punho encontra-se maior do que anteriormente, e agora está drenando um pus amarelado. Andrea também desenvolveu febre. A mãe da jovem insiste para que ela entre em contato com o seu médico para atualizá-lo sobre os últimos acontecimentos.

Por que a infecção de Andrea persiste mesmo após o tratamento?

3 15 17 18 19

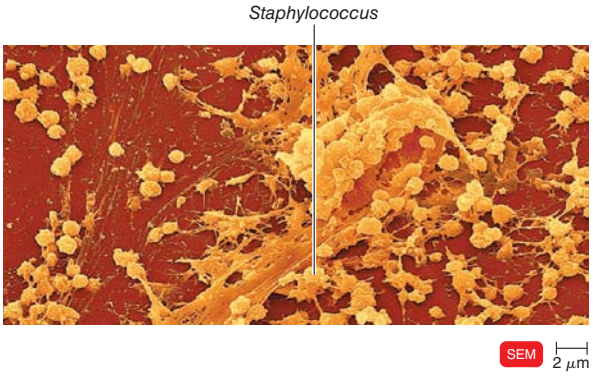


Figura 1.9 Biofilme sobre um cateter. A bactéria *Staphylococcus* liga-se nas superfícies sólidas, formando uma camada limosa. As bactérias liberadas deste biofilme podem causar infecções.

P Como uma barreira protetora de biofilme torna a bactéria resistente a antibióticos?

Biofilmes

Na natureza, os microrganismos podem existir como células individuais que flutuam ou nadam independentemente em um líquido, ou podem estar ligados uns aos outros e/ou a uma superfície geralmente sólida. Este último modo de comportamento é chamado de **biofilme**, uma complexa agregação de micróbios. O lodo cobrindo uma rocha em um lago é um biofilme. Você pode usar a língua para sentir o biofilme sobre os seus dentes. Os biofilmes podem ser benéficos, pois são capazes de proteger as membranas mucosas de microrganismos nocivos, e os biofilmes em lagos são um alimento importante para os animais aquáticos. Contudo, eles também podem ser nocivos. Os biofilmes podem entupir os canos de água e, quando crescem sobre implantes médicos, como próteses articulares e cateteres (**Figura 1.9**), têm a capacidade de causar infecções, como as endocardites (inflamação do coração). As bactérias nos biofilmes frequentemente são resistentes a antibióticos, pois os biofilmes oferecem uma barreira protetora contra a ação antibiótica. Ver o quadro no Capítulo 3, página 54. Biofilmes serão discutidos no Capítulo 6.

Doenças infecciosas

Uma **doença infecciosa** é aquela em que patógenos invadem um hospedeiro suscetível, como um ser humano ou um animal. Nesse processo, o patógeno efetua pelo menos uma parte do seu ciclo de vida dentro do hospedeiro, o que, com frequência, resulta em uma doença. No final da Segunda Guerra Mundial, muitas pessoas acreditavam que as doenças infecciosas estavam sob controle. Elas pensavam que a malária seria erradicada pelo uso do inseticida DDT para matar os mosquitos transmissores, que uma vacina preveniria a difteria e que as melhorias nas medidas sanitárias ajudariam a impedir a transmissão da cólera. A malária ainda está longe de ser eliminada. Desde 1986, surtos locais têm sido identificados em Nova Jersey, Califórnia, Flórida, Nova York e Texas, e a doença afeta 300 milhões de pessoas no mundo inteiro. Em 1994, a difteria apareceu nos Estados Unidos por meio de viajantes vindos dos novos países independentes que formavam a União Soviética, que tinham experimentado uma intensa epidemia de difteria. A epidemia foi controlada em 1998. Os surtos de cólera ainda ocorrem em países menos desenvolvidos do mundo.

Doenças infecciosas emergentes

Esses surtos recentes apontam para o fato de que as doenças infecciosas não estão desaparecendo, pelo contrário, parecem estar crescendo e reemergindo. Além disso, algumas novas doenças – **doenças infecciosas emergentes** (**DIE**) – têm surgido nos últimos anos. Essas são doenças novas ou modificações de doenças já existentes e estão aumentando ou possuem potencial para aumentar a incidência em um futuro próximo. Fatores que têm contribuído para o desenvolvimento de DIEs são alterações evolutivas em organismos existentes (p. ex., *Vibrio cholerae)*; a disseminação de doenças conhecidas para novas regiões geográficas ou populações por transporte moderno (p. ex., vírus do Oeste do Nilo); e o aumento da exposição humana a novos e incomuns agentes infecciosos em áreas que estão sofrendo mudanças ecológicas, como desmatamento e construção (p. ex., vírus da febre hemorrágica venezuelana). As DIEs também se desenvolvem como o resultado da resistência antimicrobiana (p. ex., *S. aureus* resistente à vancomicina). O aumento do número de ocorrências nos últimos anos ressalta a extensão do problema.

Entre abril de 2012 e junho de 2014, foram notificados 339 casos confirmados e 100 mortes de seres humanos causadas por um novo vírus, chamado de *coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV, de Middle East respiratory syndrome coronavirus)*. O vírus pertence à mesma família daquele responsável por doenças que vão desde o resfriado comum até a síndrome respiratória aguda severa (SARS), que será descrita em breve. Devido ao fato de que todos os casos relatados estão relacionados ao Oriente Médio, essa recente doença infecciosa emergente é chamada de **síndrome respiratória do Oriente Médio**.

A **síndrome respiratória aguda severa** (**SARS**) é uma doença infecciosa emergente que surgiu primeiramente na China, em 2002. É uma infecção viral causada pelo *coronavírus associado à* SARS (*SARS-CoV*, de *SARS-associated coronavirus*).

A ***influenza* H1N1** (**gripe**), também conhecida como gripe suína, é um tipo de gripe causada por um novo vírus, chamado de *influenza H1N1*. O H1N1 foi primeiramente detectado nos Estados Unidos, em 2009, e neste mesmo ano a Organização Mundial de Saúde declarou que a gripe H1N1 era uma doença pandêmica (doença que afeta grandes números de indivíduos em um curto período de tempo e possui abrangência mundial).

A ***influenza* A aviária** (**H5N1**), ou **gripe aviária**, chamou a atenção do público em 2003, quando matou milhares de aves domésticas e 24 pessoas no sudeste da Ásia. Os vírus da *influenza* aviária ocorrem em pássaros no mundo inteiro. Em 2013, uma *influenza* aviária diferente, a H7N9, acometeu 131 pessoas na China.

Os vírus *influenza* A são encontrados em muitos animais diferentes, incluindo patos, galinhas, porcos, baleias, cavalos e golfinhos. Normalmente, cada subtipo de *influenza* A é específico para uma determinada espécie. Contudo, o vírus *influenza* A, em geral encontrado em uma espécie, algumas vezes pode ser transmitido para outra, causando doença, e todos os subtipos de *influenza* A podem infectar porcos. Embora não seja comum que as pessoas adquiram infecções por *influenza* diretamente de animais, infecções esporádicas em seres humanos e surtos causados por certos vírus *influenza* A e *influenza* de porcos têm sido rela-

tados. Até 2008, a *influenza* aviária infectou 242 pessoas, levando metade delas ao óbito. Felizmente, o vírus ainda não evoluiu para ser transmitido com sucesso entre os seres humanos.

Infecções em seres humanos pelo vírus da *influenza* aviária, detectadas desde 1997, não têm resultado em transmissão sustentada de pessoa para pessoa. Contudo, como os vírus *influenza* têm o potencial de mudar e ganhar a habilidade de se disseminar facilmente entre as pessoas, o monitoramento das infecções humanas e da transmissão de pessoa para pessoa é importante (ver o quadro no Capítulo 13, p. 363).

Os antibióticos são fundamentais para o tratamento das infecções bacterianas. Contudo, anos de uso intensivo, bem como o uso inadequado desses fármacos, têm criado ambientes nos quais as bactérias resistentes a antibióticos prosperam. Mutações ao acaso em genes bacterianos podem fazer uma bactéria tornar-se resistente a um antibiótico. Na presença daquele antibiótico, a bactéria tem uma vantagem sobre as outras bactérias suscetíveis, sendo capaz de proliferar. As bactérias resistentes a antibióticos têm se tornado uma crise para a saúde global.

O *Staphylococcus aureus* causa uma grande variedade de infecções em seres humanos, de espinhas e furúnculos a pneumonias, intoxicações alimentares e infecções em feridas cirúrgicas, sendo também uma importante causa de infecções hospitalares. Após o sucesso inicial da penicilina no tratamento das infecções por *S. aureus*, linhagens dessa bactéria resistentes à penicilina tornaram-se a principal ameaça nos hospitais na década de 1950, requerendo o uso de meticilina. Na década de 1980, ***S. aureus* resistentes à meticilina**, chamados de **MRSA**, emergiram e se tornaram endêmicos em muitos hospitais, levando a um aumento no uso da vancomicina. No final da década de 1990, infecções por *S. aureus* que se mostraram menos sensíveis à vancomicina (***S. aureus* intermediário à vancomicina**, ou **VISA**, de *vancomycin-intermediate S. aureus*) foram relatadas. Em 2002, a primeira infecção causada por ***S. aureus* resistentes à vancomicina** (**VRSA**, de *vancomycin-resistant S. aureus*) foi relatada em um paciente nos Estados Unidos.

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou que em algumas partes do mundo (como no noroeste da Rússia) cerca de 28% de todos os indivíduos com tuberculose (TB) tinham a forma multirresistente a fármacos da doença (MDR-TB, de *multidrug-resistant tuberculosis*). A TB multirresistente é causada pela bactéria que se mostra resistente pelo menos aos antibióticos isoniazida e rifampicina, os fármacos mais efetivos contra a tuberculose.

As substâncias antibacterianas adicionadas a diversos produtos de limpeza domésticos são semelhantes aos antibióticos de várias maneiras. Quando utilizadas de forma correta, elas inibem o crescimento bacteriano. Contudo, a limpeza de toda a superfície doméstica com esses agentes antibacterianos produz um ambiente no qual as bactérias resistentes sobrevivem. Infelizmente, quando você precisa desinfetar a casa e as mãos – por exemplo, quando um membro da família recebe alta no hospital, volta para casa e ainda está vulnerável a infecções – você pode encontrar principalmente bactérias resistentes.

A rotina de limpeza doméstica e a lavagem das mãos são necessárias, mas sabão comum e detergentes (sem a adição de antibacterianos) são suficientes para essa finalidade. Além disso, compostos químicos que evaporam rápido, como os alvejantes de cloro, álcool, amônia e peróxido de hidrogênio, removem as bactérias potencialmente patogênicas, mas não deixam resíduos que poderiam selecionar o crescimento de bactérias resistentes.

Caso clínico

A bactéria *S. aureus* responsável pela infecção de Andrea é resistente ao antibiótico β-lactâmico prescrito pelo médico dela. Preocupado com o relato da paciente, o médico de Andrea entra em contato com o hospital local para avisá-los de que está enviando a paciente até o local. No departamento de emergência, uma enfermeira coleta uma amostra com o auxílio de um *swab* do ferimento de Andrea e a envia para o laboratório do hospital para cultura. A cultura mostra que a infecção de Andrea é causada por um *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). MRSA produz β-lactamase, enzima que destrói os antibióticos β-lactâmicos. A médica atendente drena cirurgicamente o pus da ferida do pulso de Andrea.

Como a resistência a antibióticos se desenvolve?

3 15 17 18 19

A **encefalite do Oeste do Nilo** (**WNE**, de *West Nile encephalitis*) é uma inflamação do cérebro causada pelo vírus do Oeste do Nilo* (ver o quadro Foco clínico, p. 215). Essa doença foi primeiramente diagnosticada em Uganda, na região oeste do Nilo, em 1937. Em 1999, o vírus apareceu pela primeira vez na América do Norte, infectando seres humanos na cidade de Nova York. Em 2007, ele infectou cerca de 3.600 pessoas em 43 estados americanos. O vírus do Oeste do Nilo está agora estabilizado em aves não migratórias em 48 Estados dos Estados Unidos. O vírus, transportado por aves, é transmitido entre pássaros por mosquitos, e da mesma forma para seres humanos e cavalos. Ele pode ter chegado aos Estados Unidos por meio de um viajante infectado ou por pássaros migratórios.

Em 1996, países em todo o mundo se recusaram a importar carne bovina do Reino Unido, onde centenas de milhares de reses bovinas nascidas após 1988 tiveram de ser sacrificadas devido a uma epidemia de **encefalopatia espongiforme bovina**, também chamada de **EEB** ou **doença da vaca louca**. A EEB chamou a atenção dos microbiologistas pela primeira vez em 1986, como uma das diversas doenças causadas por uma proteína infecciosa, chamada de *príon*. Estudos sugeriram que a fonte da doença teria sido uma ração de gado preparada a partir de ovelhas infectadas com a sua própria versão da doença. Gados bovinos são herbívoros (se alimentam de plantas), mas ao adicionar proteína à sua ração, seu crescimento e a sua saúde são melhorados. A **doença de Creutzfeldt-Jakob** ou **CJD** (de *Creutzfeldt-Jakob disease*) é uma doença humana causada por um príon. A incidência de CJD no Reino Unido é similar à incidência em outros países. Contudo, por volta de 2005, foram relatados no Reino Unido 154 casos humanos da doença causada por uma nova variante relacionada à doença bovina (ver Capítulo 22).

*N. de R.T. A nomenclatura oficial do vírus do Oeste do Nilo, assim como a de outros vírus, se baseia no sistema binomial de Lineu, tendo o epíteto genérico iniciado por letra maiúscula e o epíteto específico em letra minúscula, ambos em itálico: *West Nile virus* (excepcionalmente o epíteto genérico - no caso do WNV - é composto por duas palavras). No caso da taxonomia viral, no entanto, a maior parte dos nomes tem sua origem no inglês, e não no latim.

A *Escherichia coli* é uma habitante normal do intestino grosso dos vertebrados, incluindo seres humanos, e sua presença é benéfica, pois ajuda na produção de certas vitaminas e participa da digestão de alimentos que não seriam digeridos sem a sua presença (ver Capítulo 25). No entanto, uma linhagem, chamada de ***E. coli* O157:H7**, causa diarreia sanguinolenta quando cresce nos intestinos. Essa linhagem foi identificada em 1982 e, desde então, tem sido tratada como problema de saúde pública. Atualmente, é uma das principais causas de diarreia no mundo. Em 1996, cerca de 9 mil pessoas no Japão ficaram doentes e sete morreram como resultado de uma infecção por *E. coli* O157:H7. Os surtos recentes de *E. coli* O157:H7 nos Estados Unidos, associados com carne malpassada e bebidas não pasteurizadas, levaram os órgãos de saúde a solicitar o desenvolvimento de novos métodos de detecção da bactéria nos alimentos.

Em 2004, a emergência de uma nova linhagem epidêmica de *Clostridium difficile* foi relatada. A linhagem epidêmica produz mais toxinas dos que as demais e é mais resistente a antibióticos. Nos Estados Unidos, infecções por *C. difficile* matam aproximadamente 14 mil pessoas por ano. Quase todas as infecções por *C. difficile* ocorrem em unidades de saúde, onde a infecção é frequentemente transmitida entre pacientes através das pessoas responsáveis pelos cuidados de saúde, cujas mãos se tornam contaminadas após o contato com pacientes infectados ou seu ambiente circundante.

Em 1995, um técnico de laboratório de um hospital na República Democrática do Congo (RDC), que havia apresentado febre e diarreia sanguinolenta, foi submetido a uma cirurgia por suspeita de intestino perfurado. Após a cirurgia, ele teve uma hemorragia, e seu sangue começou a coagular nos vasos sanguíneos. Poucos dias depois, enfermeiros do hospital onde o paciente estava sendo tratado começaram a desenvolver sintomas similares. Um deles foi transferido para um hospital de outra cidade; as pessoas desse segundo hospital que cuidaram desse paciente também desenvolveram os sintomas. Ao término da epidemia, 315 pessoas haviam contraído a **febre hemorrágica Ebola**, ou **FHE**, e mais de 75% dessas foram a óbito. A epidemia foi controlada quando os microbiologistas instituíram, após treinamento, o uso de equipamentos de proteção e medidas educativas na comunidade. Contato pessoal com sangue, tecidos ou outros fluidos corporais infectados (ver Capítulo 23) levava à transmissão da doença de pessoa para pessoa.

O vírus Ebola foi primeiramente isolado de seres humanos pelos microbiologistas durante os surtos da doença na RDC em 1976. (O vírus foi assim denominado devido ao rio Ebola da República Democrática do Congo.) Em 2014, a Organização Mundial de Saúde declarou um surto do vírus Ebola na África Ocidental. Em 1989 e 1996, surtos causados por outro vírus Ebola, que não estava associado à doença em seres humanos, ocorreram em macacos que haviam sido importados das Filipinas para os Estados Unidos.

Casos registrados do **vírus Marburg**, outro vírus de febre hemorrágica, são raros. Os primeiros casos foram de trabalhadores de laboratórios na Europa, que manipulavam macacos-verdes africanos de Uganda. Quatro surtos foram identificados na África entre 1975 e 1998, envolvendo 2 a 154 pessoas com uma taxa de mortalidade de 56%. Em 2004, um surto matou 227 pessoas. Os morcegos frugívoros africanos são os reservatórios naturais do vírus Marburg, e os microbiologistas suspeitam que os morcegos sejam os reservatórios da FHE.

Em 1993, um surto de **criptosporidiose** transmitido por meio de suprimentos públicos de água em Milwaukee, Wisconsin, resultou em doença diarreica em aproximadamente 403 mil pessoas. O microrganismo responsável por esse surto foi o protozoário *Cryptosporidium*. Este protozoário foi relatado primeiramente como causador de doença em seres humanos em 1976, e hoje é responsável por cerca de 30% dos casos de diarreia em países em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, a transmissão tem ocorrido via água potável, piscinas e materiais hospitalares contaminados.

A **síndrome da imunodeficiência adquirida** (**Aids**, de *acquired immunodeficiency syndrome*) chamou a atenção do público pela primeira vez em 1981, quando um jovem homossexual morreu de um tipo outrora raro de pneumonia, conhecida como pneumonia por *Pneumocystis*. Esse homem havia sofrido um grande enfraquecimento do sistema imune, que, em geral, combate as doenças infecciosas. Esses casos foram rapidamente correlacionados com um número incomum de ocorrências de uma forma rara de câncer, o sarcoma de Kaposi, entre jovens homossexuais do sexo masculino. Aumentos similares no aparecimento de doenças raras foram encontrados entre hemofílicos e usuários de drogas injetáveis.

Os pesquisadores rapidamente descobriram que a causa da Aids era um vírus previamente desconhecido (ver Figura 1.1e). O vírus, hoje chamado de **vírus da imunodeficiência humana** (**HIV**, de *human immunodeficiency virus*), destrói as células T $CD4^+$, um tipo de linfócito importante para as defesas do sistema imune. A doença e a morte resultam das infecções por microrganismos ou pelo surgimento de células cancerosas que, em outras circunstâncias, seriam combatidas pelas defesas naturais do organismo. Até o momento, a doença tem sido fatal a partir do desenvolvimento dos sintomas.

Por meio do estudo das características da doença, os médicos-pesquisadores descobriram que o HIV poderia ser

Caso clínico

As mutações se desenvolvem aleatoriamente em bactérias; algumas mutações são letais, algumas não apresentam efeito, e algumas podem ser benéficas. Uma vez que essas mutações se desenvolvem, os descendentes da célula parental mutada também carream a mesma mutação. Devido ao fato de apresentarem uma vantagem na presença de antibióticos, as bactérias que são resistentes a fármacos em breve superam em número aquelas que são suscetíveis à terapia antibiótica. O uso disseminado de antibióticos seletivamente permite que a bactéria resistente cresça, ao passo que a bactéria suscetível é morta. Por fim, quase toda a população bacteriana torna-se resistente ao antibiótico em questão.

A médica do departamento de emergência prescreve um antibiótico diferente, vancomicina, que destruirá o MRSA presente no pulso de Andrea. Ela também explica a Andrea o que é o MRSA e por que é importante se descobrir onde Andrea adquiriu essa bactéria potencialmente letal.

O que a médica do departamento de emergência pode dizer à Andrea sobre o MRSA?

transmissível através de relações sexuais, pelo uso de agulhas contaminadas, a partir de mães infectadas, que transmitem a doença para os recém-nascidos via amamentação, ou ainda por transfusões de sangue – em resumo, pela transmissão de fluidos corporais de uma pessoa para outra. Desde 1985, o sangue usado para transfusões tem sido analisado de forma cuidadosa quanto à presença de HIV, e atualmente é bastante improvável que o vírus seja transmitido por esse meio.

Ao final de 2013, mais de 1 milhão de pessoas nos Estados Unidos estavam vivendo com Aids. Cerca de 50 mil norte-americanos se tornaram infectados e 18 mil morrem a cada ano. Até 2011, os órgãos de saúde estimaram que 1,8 milhão de norte-americanos tinha infecção por HIV. Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que mais de 35 milhões de pessoas no mundo inteiro vivem com HIV/Aids e que 6 mil novas infecções ocorrem a cada dia.

Desde 1994, novos tratamentos têm estendido a expectativa de vida das pessoas com Aids. A maioria dos indivíduos com a doença faz parte do grupo de pessoas em idade sexualmente ativa. Devido ao fato de os parceiros heterossexuais portadores de Aids apresentarem alto risco de infecção, os órgãos de saúde pública estão preocupados com a possibilidade de que mais mulheres e grupos de minorias venham a contrair Aids. Em 1997, o diagnóstico do HIV começou a aumentar entre as mulheres e as minorias. Entre os casos de Aids relatados em 2009, 26% foram de mulheres e 49% de afro-americanos.

Nos meses e anos que virão, os cientistas continuarão a aplicar as técnicas microbiológicas para auxiliar a entender mais sobre a estrutura do mortal HIV, como ele é transmitido, como cresce nas células e causa a doença, como os medicamentos podem ser direcionados contra ele e se uma vacina eficiente pode ser desenvolvida. Os órgãos de saúde pública também têm como foco a prevenção da doença por meio da educação.

A Aids constitui uma das maiores ameaças à saúde deste século, mas não é a primeira grande epidemia de doença sexualmente transmissível. A sífilis também foi uma doença epidêmica fatal. Até 1941, a sífilis causou um número estimado de 14 mil mortes por ano nos Estados Unidos. Com poucos medicamentos disponíveis para o tratamento da sífilis e nenhuma vacina para preveni-la, os esforços para controlar a doença tinham como foco principal modificações dos comportamentos sexuais e o uso de preservativos. O desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da sífilis contribui de forma significativa para impedir a disseminação da doença. De acordo com o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC, de Centers for Disease Control and Prevention), os casos relatados de sífilis diminuíram de um alto índice de 575 mil, em 1943, para 5.979, em 2004, o número mais baixo de casos já registrado. Entretanto, desde então, o número de casos vem aumentando.

Assim como as técnicas microbiológicas ajudaram os cientistas no combate à sífilis e à varíola, elas ajudarão os cientistas a descobrirem as causas de novas doenças infecciosas emergentes no século XXI. Sem dúvida, surgirão novas doenças. Os vírus Ebola e o *Influenzavirus* são alguns exemplos de vírus que podem estar mudando suas habilidades para infectar diferentes espécies hospedeiras. Doenças infecciosas emergentes serão discutidas posteriormente no Capítulo 14, na página 405.

As doenças infecciosas podem reemergir devido à resistência a antibióticos (ver o quadro Foco clínico, no Capítulo 26, p. 756) e pela utilização dos microrganismos como armas biológicas. (Ver quadro Foco clínico, no Capítulo 23, p. 645.) O fracasso das medidas de saúde pública na contenção de infecções previamente controladas resultou em casos inesperados de tuberculose, coqueluche e difteria (ver Capítulo 24).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Diferencie microbiota normal e doença infecciosa. **1-16**
- Por que os biofilmes são importantes? **1-17**
- Quais fatores contribuem para a emergência de uma doença infecciosa? **1-18**

* * *

As doenças aqui mencionadas são causadas por vírus, bactérias, protozoários e príons* – tipos de microrganismos. Este livro introduz a você uma enorme variedade de organismos microscópicos. Ele apresenta como os microbiologistas utilizam técnicas e procedimentos específicos para estudar os micróbios que causam doenças como a Aids e a diarreia – e doenças que ainda precisam ser descobertas. Você também aprenderá como o corpo responde às infecções microbianas e como certos fármacos combatem as doenças provocadas por microrganismos. Por fim, você aprenderá sobre os papéis benéficos que os microrganismos apresentam no mundo que nos cerca.

Resolução do caso clínico

O primeiro MRSA foi um MRSA associado aos cuidados de saúde (HA-MRSA, de *health care–associated* MRSA), transmitido entre a equipe e os pacientes em unidades de cuidados da saúde. Na década de 1990, infecções causadas por uma linhagem geneticamente diferente, MRSA associado à comunidade (CA-MRSA, de *community-associated* MRSA), emergiram como a principal causa de doenças cutâneas nos Estados Unidos. O CA-MRSA penetra em lesões cutâneas a partir de superfícies ambientais ou outros indivíduos. Andrea nunca havia sido hospitalizada até então; assim, os hospitais foram descartados como a fonte da infecção. Seus cursos universitários são todos *online*; por isso, ela também não contraiu MRSA na universidade. O departamento de saúde local envia um agente à casa da família dela para coletar amostras de *swab*, a fim de detectar a presença da bactéria lá.

MRSA é isolado do sofá da sala de Andrea, mas como ele chegou até lá? O representante do departamento de saúde, sabendo que grupos de infecções por CA-MRSA têm sido observados entre os atletas, sugeriu a coleta de amostras por *swab* das esteiras utilizadas pelos ginastas na escola frequentada pela irmã de Andrea. As culturas apresentaram-se positivas para MRSA. A irmã de Andrea, embora não infectada, transferiu a bactéria de sua pele ao sofá, onde Andrea repousou o braço. (Uma pessoa pode carregar MRSA na pele sem se tornar infectada.) A bactéria penetrou através de um arranhão no pulso de Andrea.

3 15 17 18 19

* N. de R.T. Os príons não são realmente considerados microrganismos e nem mesmo seres vivos.

Resumo para estudo

Os micróbios em nossas vidas (p. 2)

1. Os seres vivos muito pequenos para serem vistos a olho nu são chamados de microrganismos.
2. Os microrganismos são importantes para a manutenção do equilíbrio ecológico da Terra.
3. Alguns microrganismos vivem associados ao ser humano e a outros animais, sendo necessários para a manutenção de uma boa saúde.
4. Alguns microrganismos são utilizados para produzir alimentos e produtos químicos.
5. Alguns microrganismos causam doenças.

Nomeando e classificando os microrganismos (p. 2-6)

Nomenclatura (p. 2)

1. Em um sistema de nomenclatura descrito por Carolus Linnaeus (1735), cada organismo vivo é identificado por dois nomes.
2. Os dois nomes consistem em um gênero e um epíteto específico, sendo ambos escritos em itálico ou sublinhados.

Tipos de microrganismos (pp. 3-5)

3. As bactérias são organismos unicelulares. Por não terem um núcleo, as células são descritas como procarióticas.
4. A maioria das bactérias tem parede celular de peptideoglicano; dividem-se por fissão binária e podem possuir flagelos.
5. As bactérias podem usar uma ampla variedade de compostos químicos para a sua nutrição.
6. As arqueias são células procarióticas, elas não possuem peptideoglicano em suas paredes celulares.
7. As arqueias incluem as metanogênicas, as halofílicas extremas e as termofílicas extremas.
8. Os fungos (cogumelos, bolores e leveduras) possuem células eucarióticas (células com núcleo verdadeiro). A maioria dos fungos é multicelular.
9. Os fungos obtêm os nutrientes pela absorção do material orgânico do ambiente.
10. Os protozoários são eucariotos unicelulares.
11. Os protozoários obtêm seus alimentos pela absorção ou ingestão através de estruturas especializadas.
12. As algas são eucariotos unicelulares ou multicelulares que obtêm seus alimentos através da fotossíntese.
13. As algas produzem oxigênio e carboidratos, que são utilizados por outros organismos.
14. Os vírus são entidades acelulares que são parasitos de células.
15. Os vírus consistem em um núcleo de ácido nucleico (DNA ou RNA) circundado por uma camada proteica. Um envelope pode circundar esta camada.
16. Os principais grupos de parasitos animais multicelulares são os vermes chatos e os redondos, coletivamente chamados de helmintos.
17. Os estágios microscópicos no ciclo de vida dos helmintos são identificados por procedimentos microbiológicos tradicionais.

Classificação dos microrganismos (pp. 5-6)

18. Todos os organismos são classificados em Bacteria, Archaea e Eukarya. Eukarya inclui protistas, fungos, plantas e animais.

Uma breve história da microbiologia (pp. 6-13)

As primeiras observações (p. 6)

1. As observações de Hooke forneceram a base para o desenvolvimento da teoria celular, o conceito de que todos os seres vivos são compostos de células.
2. Anton van Leeuwenhoek, usando um microscópio simples, foi o primeiro a observar os microrganismos (1673).

O debate sobre a geração espontânea (pp. 6-7)

3. Até a metade da década de 1880, muitas pessoas acreditavam na geração espontânea, a ideia de que todos os organismos vivos poderiam surgir de matéria inanimada.
4. Francesco Redi demonstrou que larvas de insetos surgiam na carne em decomposição somente quando moscas depositavam seus ovos sobre a carne (1668).
5. John Needham declarou que os microrganismos poderiam surgir espontaneamente em caldo nutriente fervido (1745).
6. Lazzaro Spallanzani repetiu os experimentos de Needham e sugeriu que os resultados de Needham eram devido à entrada de microrganismos presentes no ar no caldo nutriente (1765).
7. Rudolf Virchow introduziu o conceito de biogênese: células vivas somente podem surgir a partir de células preexistentes (1858).
8. Louis Pasteur demonstrou que os microrganismos estão no ar e em todos os lugares e ofereceu provas para a teoria da biogênese (1861).
9. As descobertas de Pasteur levaram ao desenvolvimento das técnicas de assepsia, usadas nos laboratórios e nos procedimentos médicos para prevenir a contaminação por microrganismos.

A idade de ouro da microbiologia (pp. 7-10)

10. A ciência da microbiologia avançou rapidamente entre 1857 e 1914.
11. Pasteur descobriu que as leveduras fermentam açúcares a etanol e que as bactérias podem oxidar o álcool a ácido acético.
12. O processo de aquecimento, chamado de pasteurização, é usado para matar bactérias em algumas bebidas alcoólicas e no leite.
13. Agostino Bassi (1835) e Pasteur (1865) mostraram uma relação causal entre os microrganismos e as doenças.
14. Joseph Lister introduziu o uso do desinfetante para limpar feridas cirúrgicas, com o objetivo de controlar infecções em seres humanos (década de 1860).
15. Robert Koch provou que os microrganismos causam doenças. Ele usou uma sequência de procedimentos, hoje chamados de postulados de Koch (1876), para provar que um determinado microrganismo é o causador de uma doença específica.
16. Em 1798, Edward Jenner demonstrou que a inoculação com material proveniente de lesões da varíola bovina proporciona aos seres humanos imunidade contra a varíola.
17. Por volta de 1880, Pasteur descobriu que bactérias avirulentas podiam ser utilizadas como vacina para o cólera aviário.
18. As vacinas modernas são preparadas a partir de microrganismos vivos avirulentos ou patógenos mortos, de componentes isolados do patógeno e por técnicas de DNA recombinante.

O nascimento da quimioterapia moderna: os sonhos de uma "bala mágica" (pp. 10-11)

19. Quimioterapia é o tratamento químico de uma doença.

20. Dois tipos de agentes quimioterápicos são os medicamentos sintéticos (quimicamente preparados em laboratório) e os antibióticos (substâncias produzidas naturalmente por bactérias e fungos que inibem o crescimento de bactérias).
21. Paul Ehrlich introduziu um composto químico contendo arsênio, chamado de *salvarsan*, para tratar a sífilis (1910).
22. Alexander Fleming observou que os fungos *Penicillium* inibiam o crescimento de uma cultura bacteriana. Chamou o ingrediente ativo de penicilina (1928).
23. Os pesquisadores estão estudando o problema de microrganismos resistentes a fármacos.

Progressos recentes na microbiologia (pp. 11-13)

24. Bacteriologia é o estudo das bactérias, micologia é o estudo dos fungos e parasitologia é o estudo dos protozoários e vermes parasitos.
25. Os microbiologistas estão utilizando a genômica, que é o estudo de todos os genes de um organismo, para classificar bactérias, fungos e protozoários.
26. O estudo da Aids, a análise da ação dos interferons e o desenvolvimento de novas vacinas estão entre as pesquisas de maior interesse na imunologia.
27. As novas técnicas de biologia molecular e microscopia eletrônica têm fornecido novas ferramentas para o avanço do nosso conhecimento sobre virologia.
28. O desenvolvimento da tecnologia de DNA recombinante tem promovido avanços em todas as áreas da microbiologia.

Os micróbios e o bem-estar humano (pp. 13-15)

1. Os microrganismos degradam plantas e animais mortos reciclando os elementos químicos para serem utilizados pelas plantas e pelos animais vivos.
2. As bactérias são usadas para decompor a matéria orgânica presente em esgotos.
3. O processo de biorremediação é a utilização de bactérias para limpar resíduos tóxicos.
4. As bactérias que causam doenças em insetos estão sendo utilizadas como agentes de controle biológico de pragas. Os controles biológicos são específicos para determinadas pragas e não prejudicam o meio ambiente.
5. O uso de microrganismos na produção de alimentos e compostos químicos é chamado de biotecnologia.
6. Com o auxílio de técnicas de DNA recombinante, as bactérias podem produzir substâncias importantes, como proteínas, vacinas e enzimas.
7. Na terapia gênica, os vírus são usados para transportar substitutos para os genes defeituosos ou ausentes em células humanas.
8. Bactérias geneticamente modificadas são utilizadas na agricultura para proteger as plantas contra insetos e contra o frio, e para prolongar o tempo de prateleira de um produto.

Os micróbios e as doenças humanas (pp. 15-19)

1. Todas as pessoas possuem microrganismos na superfície e dentro do corpo. Eles constituem a microbiota ou flora normal.
2. A capacidade de uma determinada espécie de micróbio de causar doença e a resistência do organismo hospedeiro serão fatores importantes para determinar se uma pessoa contrairá ou não uma doença.
3. As comunidades bacterianas que formam as camadas limosas sobre superfícies são chamadas de biofilmes.
4. Uma doença infecciosa é aquela em que o patógeno invade um hospedeiro suscetível.
5. Uma doença infecciosa emergente (DIE) é uma doença nova ou modificada que apresenta um aumento em sua incidência em um passado recente ou um potencial para aumento em um futuro próximo.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Como surgiu a ideia da geração espontânea?
2. Discuta brevemente o papel dos microrganismos em cada uma das seguintes situações:
   a. controle biológico de pragas.
   b. reciclagem de elementos.
   c. microbiota normal.
   d. tratamento de esgoto.
   e. produção de insulina humana.
   f. produção de vacinas.
   g. biofilmes.
3. Dentro de qual campo da microbiologia os seguintes cientistas poderiam ser mais bem classificaados?

Cientista que	Campo
_____ **a.** Estuda a biodegradação de resíduos tóxicos	**1.** Biotecnologia
_____ **b.** Estuda o agente causador da febre hemorrágica Ebola	**2** Imunologia
_____ **c.** Estuda a produção de proteínas humanas por bactérias	**3.** Ecologia microbiana
_____ **d.** Estuda os sintomas da Aids	**4.** Genética microbiana
_____ **e.** Estuda a produção de toxina por *E. coli*	**5.** Fisiologia microbiana
_____ **f.** Estuda o ciclo de vida de *Cryptosporidium*	**6.** Biologia molecular
_____ **g.** Desenvolve terapia gênica para uma doença	**7.** Micologia
_____ **m.** Estuda o fungo *Candida albicans*	**8.** Virologia

4. Correlacione os microrganismos da coluna A com as suas descrições na coluna B.

Coluna A	Coluna B
_____ **a.** Archaea	**1.** Não são compostos por células
_____ **b.** Algas	**2.** A parede celular é feita de quitina
_____ **c.** Bactérias	**3.** A parede celular é feita de peptideoglicano
_____ **d.** Fungos	**4.** A parede celular é feita de celulose; fotossintética
_____ **e.** Helmintos	**5.** Unicelular, estrutura celular complexa com ausência de uma parede celular
_____ **f.** Protozoários	**6.** Animais multicelulares
_____ **g.** Vírus	**7.** Procarioto com ausência de parede celular de peptideoglicano

5. Faça a correspondência entre os cientistas na coluna A e suas contribuições para o avanço da microbiologia na coluna B.

Coluna A	Coluna B
_____ **a.** Avery, MacLeod e McCarty	**1.** Desenvolvimento da vacina contra a varíola
_____ **b.** Beadle e Tatum	**2.** Descoberta de como o DNA controla a síntese de proteína na célula
_____ **c.** Berg	**3.** Descoberta da penicilina
_____ **d.** Ehrlich	**4.** Descoberta de que o DNA pode ser transferido de uma bactéria para outra
_____ **e.** Fleming	**5.** Refutação da geração espontânea
_____ **f.** Hooke	**6.** Primeira caracterização de um vírus
_____ **g.** Iwanowski	**7.** Primeira utilização de desinfetantes em procedimentos cirúrgicos
_____ **h.** Jacob e Monod	**8.** Primeira observação de bactérias
_____ **i.** Jenner	**9.** Primeira observação de células em material vegetal e a dar este nome a elas
_____ **j.** Koch	**10.** Observação de que os vírus são filtráveis
_____ **k.** Lancefield	**11.** Prova de que o DNA é o material hereditário
_____ **l.** Lederberg e Tatum	**12.** Prova de que os microrganismos podem causar doenças
_____ **m.** Lister	**13.** Preconização de que as células vivas surgem de células vivas preexistentes
_____ **n.** Pasteur	**14.** Demonstração de que os genes codificam enzimas
_____ **o.** Stanley	**15.** Mistura de DNA animal com DNA bacteriano
_____ **p.** van Leeuwenhoek	**16.** Uso de bactérias para produzir acetona
_____ **q.** Virchow	**17.** Uso do primeiro agente quimioterápico sintético
_____ **r.** Weizmann	**18.** Proprosição de um sistema de classificação para os estreptococos com base nos antígenos da parede celular

6. Os seguintes microrganismos podem ser comprados em uma loja. Forneça uma razão para a compra de cada um deles.
- **a.** *Bacillus thuringiensis*.
- **b.** *Saccharomyces*.

7. NOMEIE Que tipo de microrganismo possui uma parede celular de peptideoglicano, possui DNA que não é circundado por um núcleo e possui flagelo?

8. DESENHE Mostre no desenho onde os microrganismos do ar terminaram no experimento de Pasteur.

Múltipla escolha

1. Qual dos seguintes nomes é um nome científico?
- **a.** *Mycobacterium tuberculosis*.
- **b.** Bacilo da tuberculose.

2. Qual das seguintes características *não* é típica de bactérias?
- **a.** são procarióticas.
- **b.** possuem paredes celulares de peptideoglicano.
- **c.** possuem a mesma forma.
- **d.** crescem por fissão binária.
- **e.** possuem a habilidade de se moverem.

3. Qual das seguintes opções consiste no elemento mais importante da teoria do germe da doença de Koch? O animal apresenta sintomas da doença quando:
- **a.** o animal entra em contato com um animal doente.
- **b.** o animal tem uma resistência reduzida.
- **c.** um microrganismo é observado no animal.
- **d.** um microrganismo é inoculado no animal.
- **e.** microrganismos podem ser cultivados a partir de amostras do animal.

4. O DNA recombinante é:
- **a.** DNA em bactérias.
- **b.** o estudo de como os genes funcionam.
- **c.** o DNA resultante da mistura de genes de dois organismos diferentes.
- **d.** a utilização de bactérias na produção de alimentos.
- **e.** a produção de proteínas por genes.

5. Qual das seguintes opções consiste na melhor definição de *biogênese*?
- **a.** Matéria inanimada origina organismos vivos.
- **b.** Células vivas apenas podem surgir a partir de células preexistentes.

c. Uma força vital é necessária para a vida.
d. O ar é necessário para os organismos vivos.
e. Microrganismos podem ser gerados a partir de matéria inanimada.

6. Qual das seguintes afirmativas é uma atividade benéfica de microrganismos?
a. Alguns microrganismos são utilizados como alimento pelos seres humanos.
b. Alguns microrganismos utilizam dióxido de carbono.
c. Alguns microrganismos fornecem nitrogênio para o crescimento de plantas.
d. Alguns microrganismos são utilizados em processos de tratamento de esgoto.
e. Todas as afirmativas acima.

7. Costuma-se dizer que as bactérias são essenciais para a existência de vida na Terra. Qual das seguintes opções consiste na função essencial desempenhada pelas bactérias?
a. controle das populações de insetos.
b. fornecimento direto de alimentos para os seres humanos.
c. decomposição de matéria orgânica e reciclagem de elementos.
d. provocar doença.
e. produzir hormônios humanos, como a insulina.

8. Qual dos seguintes exemplos é um processo de biorremediação?
a. aplicação de bactérias que degradam óleo em um derramamento de petróleo.
b. aplicação de bactérias em uma colheita para prevenir danos causados pelo frio.
c. fixação de nitrogênio gasoso em nitrogênio utilizável.
d. produção pelas bactérias de uma proteína humana, como o interferon.
e. Todas as alternativas acima.

9. A conclusão de Spallanzani sobre a geração espontânea foi criticada porque Lavoisier havia demonstrado que o oxigênio era um componente vital do ar. Qual das afirmações a seguir é verdadeira?
a. Todas as formas de vida requerem ar.
b. Apenas organismos causadores de doenças requerem ar.
c. Alguns micróbios não requerem ar.
d. Pasteur manteve o ar ausente em seus experimentos de biogênese.
e. Lavoisier estava equivocado.

10. Qual das seguintes afirmativas sobre a *E. coli* é falsa?
a. *E. coli* foi a primeira bactéria causadora de doença identificada por Koch.
b. *E. coli* é parte da microbiota normal de seres humanos.
c. *E. coli* tem um papel benéfico nos intestinos de seres humanos.
d. Uma linhagem de *E. coli* causadora de doença provoca diarreia sanguinolenta.
e. Nenhuma das alternativas.

Análise

1. Como a teoria da biogênese abriu caminho para a teoria do germe da doença?

2. Mesmo que a teoria do germe da doença não tivesse sido demonstrada até 1876, por que Semmelweis (1840) e Lister (1867) sustentaram a utilização de técnicas assépticas?

3. O nome do gênero de uma bactéria é "*Erwinia*" e o epíteto específico é "*amylovora*". Escreva o nome científico desse microrganismo corretamente. Utilizando esse nome como exemplo, explique como os nomes científicos são escolhidos.

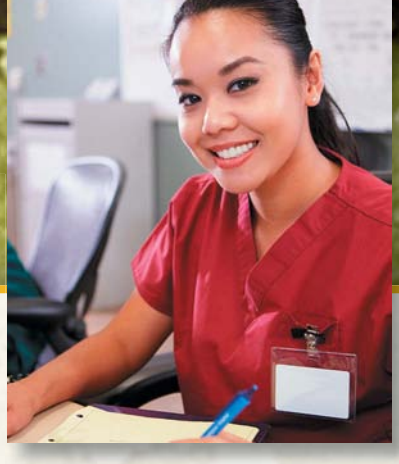
4. Cite pelo menos três produtos encontrados em supermercado feitos por microrganismos. (*Dica*: o rótulo deverá indicar o nome científico do organismo ou incluir as palavras *cultura, fermentado* ou *infundido.*)

5. As pessoas antigamente acreditavam que todas as doenças microbianas seriam controladas no século XXI. Indique uma doença infecciosa emergente. Liste três razões para continuarmos a identificar novas doenças atualmente.

Aplicações clínicas e avaliação

1. A ocorrência de artrite nos Estados Unidos é de 1 entre 100 mil crianças. Contudo, 1 entre 10 crianças em Lyme, Connecticut, desenvolveu artrite entre os meses de junho e setembro de 1973. Allen Steere, reumatologista da Universidade de Yale, investigando os casos de Lyme, concluiu que 25% dos pacientes mencionaram a ocorrência de erupções cutâneas durante os episódios de artrite e que a doença fora tratada com penicilina. Steere conclui que se tratava de uma nova doença infecciosa e que não tinha causa imunológica, genética ou ambiental.
a. Qual foi o fator que levou Steere a chegar a essa conclusão?
b. Qual era a doença?
c. Por que a doença foi mais prevalente entre os meses de junho e setembro?

2. Em 1864, Lister observou que os pacientes se recuperavam completamente de fraturas simples, mas que fraturas múltiplas tinham "consequências desastrosas". Ele sabia que a aplicação de fenol (ácido carbólico) nos campos da cidade de Carlisle prevenia doenças no gado. Lister tratou as fraturas múltiplas com fenol, e os seus pacientes se recuperaram sem complicações. Como Lister foi influenciado pelo trabalho de Pasteur? Por que o trabalho de Koch ainda se faz necessário?



Na clínica

Como enfermeiro(a) consultor(a) de saúde em uma empresa de serviços de saúde, você recebe um telefonema de um homem preocupado com o fato de que o supermercado do bairro dele não vende açúcar orgânico, e ele diz que consome apenas alimentos orgânicos.

Dica: leia sobre importantes moléculas biológicas adiante neste capítulo (pp. 31-46).

2

Princípios químicos

Como todos os organismos, os microrganismos utilizam nutrientes para produzir blocos de construção químicos para o crescimento e as outras funções essenciais para a vida. Para sintetizar esses blocos de construção, a maioria dos microrganismos precisa decompor as substâncias nutritivas e utilizar a energia liberada para reunir os fragmentos moleculares resultantes em novas substâncias.

Rotineiramente, observamos evidências dessas reações químicas microbianas no mundo, desde uma árvore caída em decomposição na floresta ao leite azedando na geladeira. Embora a maioria das pessoas dê pouca atenção a cada uma dessas coisas, a química dos micróbios é uma das maiores preocupações dos microbiologistas. O conhecimento da química é essencial para entender o papel dos microrganismos na natureza, como eles causam as doenças, como são desenvolvidos os métodos para diagnosticá-las, como as defesas do corpo combatem uma infecção e como as vacinas e os antibióticos são produzidos para combater os efeitos nocivos dos microrganismos.

A bactéria *Bacillus anthracis*, apresentada na fotografia, produz uma cápsula não facilmente digerida pelas células animais. Conforme discutido no Caso clínico, essa bactéria é capaz de crescer em mamíferos, evitando as defesas do hospedeiro. Pesquisadores estão investigando maneiras de identificar substâncias químicas únicas produzidas por *B. anthracis* e outras potenciais armas biológicas, a fim de detectar atividades de bioterrorismo. Para entender as mudanças que ocorrem nos microrganismos e as mudanças que os micróbios provocam no mundo ao nosso redor, precisamos saber como as moléculas são formadas e como elas interagem.

Bactéria *Bacillus anthracis* (vista em vermelho).

A estrutura dos átomos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

2-1 Descrever a estrutura de um átomo e a sua relação com as propriedades físicas dos elementos.

Toda matéria – seja ar, pedra ou organismo vivo – é feita de pequenas unidades, chamadas de átomos. Um **átomo** é o menor componente de uma substância e não pode ser subdividido em substâncias menores sem que perca as suas propriedades. Os átomos se combinam para formar **moléculas**. As células vivas são feitas de moléculas, algumas delas bastante complexas. A ciência da interação entre os átomos e as moléculas é chamada de **química**.

Os átomos são as menores unidades da matéria que se envolvem em reações químicas. Cada átomo possui um **núcleo** de localização central e partículas negativamente (−) carregadas, chamadas de **elétrons**, que ficam em órbita em torno do núcleo em regiões chamadas de *camadas eletrônicas* (**Figura 2.1**). O núcleo é formado de partículas positivamente (+) carregadas, chamadas de **prótons**, e de partículas não carregadas (neutras), chamadas de **nêutrons**. O núcleo, portanto, carrega uma carga global positiva. Todos os átomos contêm quantidades iguais de elétrons e prótons. Como a carga positiva total do núcleo é igual à carga negativa total dos elétrons, cada átomo é eletricamente neutro.

Os núcleos da maioria dos átomos são estáveis – ou seja, eles não mudam espontaneamente – e não participam das reações químicas. O número de prótons em um núcleo atômico varia de um (no átomo de hidrogênio) a mais de 100 (nos maiores átomos conhecidos). Muitas vezes, os átomos são listados pelo seu **número atômico**, o número de prótons presentes no núcleo. Prótons e nêutrons têm aproximadamente o mesmo peso, o qual corresponde a cerca de 1.840 vezes mais do que aquele apresentado por um elétron, e o número total de prótons e nêutrons em um átomo é o seu **peso atômico** aproximado.

Elementos químicos

Todos os átomos com o mesmo número de prótons têm o mesmo comportamento químico e são classificados como o mesmo **elemento químico**. Cada elemento tem o seu próprio nome e um símbolo de uma ou duas letras, geralmente derivado do nome em inglês ou latim para o elemento. Por exemplo, o símbolo para o elemento hidrogênio é H, e o símbolo para o carbono é C. O símbolo para o sódio é Na – as duas primeiras letras de seu nome em latim, *natrium* – para distingui-lo do nitrogênio, N, e do enxofre, S. Existem 92 elementos de ocorrência natural. No entanto, apenas cerca de 26 elementos são comumente encontrados nos seres vivos. A **Tabela 2.1** lista alguns dos elementos químicos encontrados nos organismos vivos.

A maioria dos elementos tem vários **isótopos** – átomos com números diferentes de nêutrons nos seus núcleos. Todos os isótopos de um elemento têm o mesmo número de prótons em seus núcleos, mas seus pesos atômicos diferem, devido à variação no número de nêutrons. Por exemplo, em uma amostra natural de oxigênio, todos os átomos contêm oito prótons. Contudo, 99,76% dos átomos têm oito nêutrons, 0,04% contêm nove nêutrons e os 0,2% restante contêm dez nêutrons. Portanto, os três isótopos compondo uma amostra natural de oxigênio têm pesos atômicos de 16, 17 e 18, embora todos tenham um número atômico de oito. Os números atômicos são escritos de forma subscrita à esquerda do símbolo de um elemento químico. Os pesos atômicos são sobrescritos acima do número atômico. Assim, isótopos de oxigênio naturais são representados como $^{16}_{8}O$, $^{17}_{8}O$ e $^{18}_{8}O$. Os isótopos de alguns elementos são extremamente úteis em pesquisa biológica, diagnóstico médico, tratamento de alguns distúrbios e alguns métodos de esterilização.

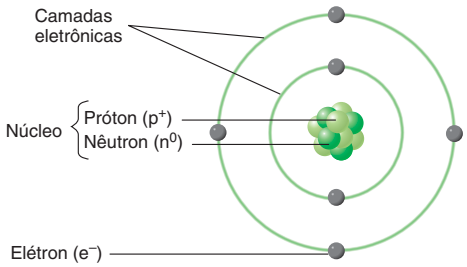


Figura 2.1 A estrutura de um átomo. Neste diagrama simplificado de um átomo de carbono, observe a localização central do núcleo. O núcleo contém seis nêutrons e seis prótons, embora nem todos os nêutrons sejam visíveis nesta representação. Os seis elétrons circulam o núcleo em regiões chamadas de camadas eletrônicas, mostradas aqui como círculos.

P Qual o número atômico deste átomo?

Caso clínico: batendo o pó

Jonathan, baterista de 52 anos, está se esforçando ao máximo para ignorar o suor frio que o seu corpo inteiro exala. Ele e seus companheiros de banda estão se apresentando em uma boate local na Filadélfia e estão prestes a terminar a segunda música da noite. Jonathan, na verdade, não vem se sentindo bem já há algum tempo; ele tem sentido fraqueza e falta de ar nos últimos 3 dias, aproximadamente. Jonathan chega ao final da canção, porém o som das palmas e dos aplausos do público parece vir de muito longe. Ele se levanta para agradecer e desmaia. Jonathan é internado no departamento de emergência local apresentando febre branda e tremor severo. Ele consegue balbuciar à enfermeira responsável que também apresentou tosse seca nos últimos dias. O médico atendente pede um raio X do tórax e uma cultura de escarro. Jonathan é diagnosticado com pneumonia bilateral causada por *Bacillus anthracis*. O médico atendente fica surpreso com esse diagnóstico.

Como Jonathan foi infectado por *B. anthracis*? Leia mais para descobrir.

25 40 42 46

Tabela 2.1 Os elementos da vida*

Elemento	Símbolo	Número atômico	Peso atômico aproximado
Hidrogênio	H	1	1
Carbono	C	6	12
Nitrogênio	N	7	14
Oxigênio	O	8	16
Sódio	Na	11	23
Magnésio	Mg	12	24
Fósforo	P	15	31
Enxofre	S	16	32
Cloro	Cl	17	35
Potássio	K	19	39
Cálcio	Ca	20	40
Ferro	Fe	26	56
Iodo	I	53	127

*Carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio são os elementos químicos mais abundantes nos organismos vivos.

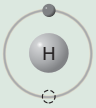
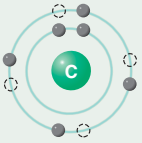
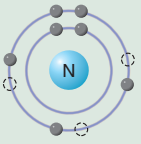
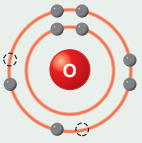
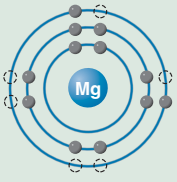
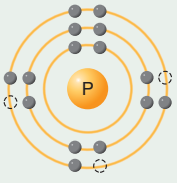
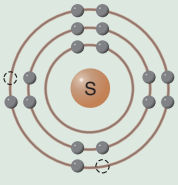
Configurações eletrônicas

Em um átomo, os elétrons são organizados em **camadas eletrônicas**, que são regiões que correspondem a diferentes **níveis de energia**. Esse arranjo é chamado de **configuração eletrônica**. As camadas estão dispostas externamente ao núcleo, e cada camada pode conter um número máximo característico de elétrons – dois elétrons na camada mais interna (menor nível de energia), oito elétrons na segunda camada e oito elétrons na terceira camada, se for a camada mais externa (valência) do átomo. A quarta, a quinta e a sexta camadas podem cada uma acomodar 18 elétrons, embora existam algumas exceções a essa generalização. A **Tabela 2.2** mostra as configurações eletrônicas dos átomos de alguns elementos encontrados nos organismos vivos.

A camada mais externa tende a ser preenchida com um número máximo de elétrons. Um átomo pode doar, aceitar ou dividir elétrons com outros átomos para preencher a camada mais externa. As propriedades químicas dos átomos são, em grande parte, função do número de elétrons na camada mais externa. Quando a sua camada externa é preenchida, o átomo é quimicamente estável, ou inerte: ele tende a não reagir com outros átomos. O hélio (número atômico 2) e o neônio (número atômico 10) são exemplos de átomos de gases inertes, cujas camadas externas estão preenchidas.

Quando a camada externa de um átomo está apenas parcialmente preenchida, o átomo é quimicamente instável. Esses átomos instáveis reagem com outros átomos, dependendo, em parte, do grau em que os níveis externos de energia são preenchidos. Observe o número de elétrons nos níveis de energia externos dos átomos na Tabela 2.2. Veremos mais tarde como o número se correlaciona com a reatividade química dos elementos.

Tabela 2.2 Configurações eletrônicas para os átomos de alguns elementos encontrados em organismos vivos

Elemento	Diagrama	Número de valência da camada eletrônica (mais externa)	Número de espaços não preenchidos	Número máximo de ligações formadas
Hidrogênio		1	1	1
Carbono		4	4	4
Nitrogênio		5	3	5
Oxigênio		6	2	2
Magnésio		2	6	2
Fósforo		5	3	5
Enxofre		6	2	6

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como o $^{14}_{6}C$ se diferencia do $^{12}_{6}C$? Qual é o número atômico de cada átomo de carbono? E o peso atômico? **2-1**

Como os átomos formam moléculas: ligações químicas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

2-2 Definir *ligação iônica, ligação covalente, ligação de hidrogênio, peso molecular* e *mol.*

Quando o nível mais externo de energia de um átomo não está completamente preenchido por elétrons, você pode pensar nele apresentando espaços não preenchidos ou elétrons extras naquele nível de energia, dependendo de se é mais fácil para o átomo ganhar ou perder elétrons. Por exemplo, um átomo de oxigênio, com dois elétrons no primeiro nível de energia e seis no segundo, tem dois espaços não preenchidos na segunda camada eletrônica; um átomo de magnésio tem dois elétrons extras na camada mais externa. A configuração química mais estável para qualquer átomo é ter a camada mais externa preenchida. Portanto, para esses dois átomos atingirem este estado, o oxigênio deve ganhar dois elétrons, ao passo que o magnésio deve perder dois elétrons. Todos os átomos tendem a combinar-se de forma que os elétrons extras na camada mais externa de um átomo preencham os espaços da camada mais externa do outro átomo; por isso, o oxigênio e o magnésio se combinam, de modo que a camada mais externa de cada átomo apresente o complemento total de oitos elétrons.

A **valência**, ou capacidade de combinação, de um átomo corresponde ao número de elétrons extras ou ausentes em sua camada eletrônica mais externa. Por exemplo, o hidrogênio tem valência 1 (um espaço não preenchido, ou um elétron extra), o oxigênio tem valência 2 (dois espaços não preenchidos), o carbono tem valência 4 (quatro espaços não preenchidos, ou quatro elétrons extras) e o magnésio tem valência 2 (dois elétrons extras).

Basicamente, os átomos conseguem um preenchimento completo de elétrons em suas camadas de energia mais externas combinando-se para formar moléculas, que são compostas por átomos de um ou mais elementos. Uma molécula que contém pelo menos dois tipos diferentes de átomos, como a H_2O (molécula da água), é chamada de **composto**. Em H_2O, o subscrito 2 indica que existem dois átomos de hidrogênio; a ausência de subscrito indica que só existe um átomo de oxigênio. As moléculas permanecem juntas, pois os elétrons de valência dos átomos combinados produzem forças atrativas, chamadas de **ligações químicas**, entre os núcleos atômicos. Portanto, a valência também pode ser vista como a capacidade de ligação de um elemento. Como energia é requerida para a formação da ligação química, cada ligação tem certa quantidade de energia química potencial.

Em geral, os átomos formam ligações de duas maneiras: ganhando ou perdendo elétrons da sua camada externa, ou compartilhando elétrons externos. Quando os átomos perdem ou ganham elétrons externos, a ligação química é chamada de *ligação iônica*. Quando os elétrons externos são compartilhados, a ligação é chamada de *ligação covalente*. Embora as ligações iônicas e covalentes sejam descritas separadamente, os tipos de ligações encontradas em moléculas, na verdade, não pertencem por inteiro a uma categoria. Em vez disso, as ligações variam de altamente iônicas a altamente covalentes.

Ligações iônicas

Os átomos são eletricamente neutros quando o número de cargas positivas (prótons) é igual ao número de cargas negativas (elétrons). Contudo, quando um átomo isolado ganha ou perde elétrons, esse equilíbrio é alterado. Se o átomo ganha elétrons, ele adquire uma carga global negativa; se o átomo perde elétrons, ele adquire uma carga global positiva. Este átomo (ou grupo de átomos) carregado negativa ou positivamente é chamado de **íon**.

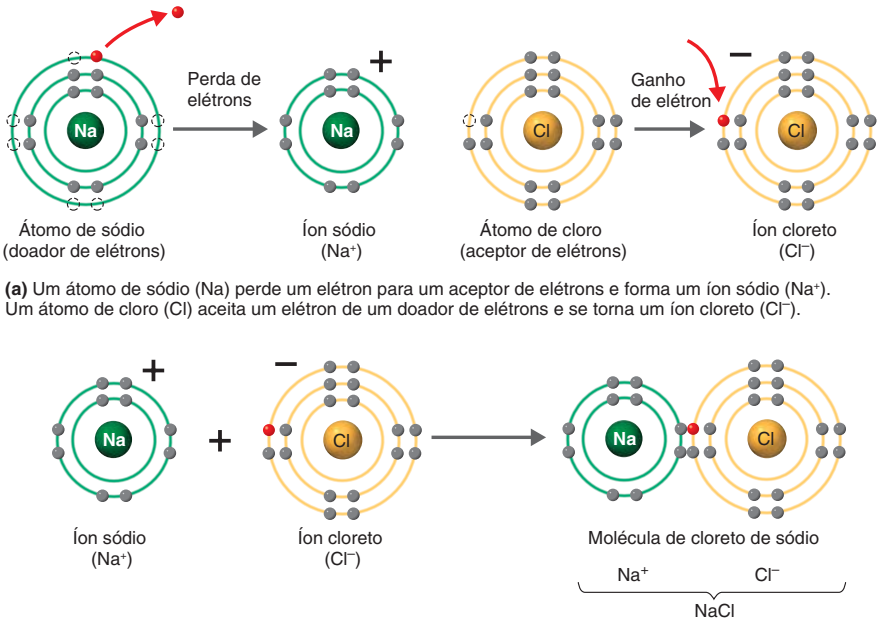
Considere os seguintes exemplos. O sódio (Na) tem 11 prótons e 11 elétrons, com um elétron na camada eletrônica externa. O sódio tende a perder o único elétron mais externo; portanto, ele é um *doador de elétrons* (**Figura 2.2a**). Quando o sódio doa um elétron a outro átomo, ele passa a ter 11 prótons e somente 10 elétrons e, assim, tem carga total de +1. Esse átomo de sódio positivamente carregado, chamado de íon sódio, é escrito como Na^+. O cloro (Cl) tem um total de 17 elétrons, sete deles na camada eletrônica externa. Como essa camada externa pode receber oito elétrons, o cloro tende a captar um elétron que foi perdido por outro átomo; ele é um *aceptor de elétrons* (ver Figura 2.2a). Aceitando um elétron, o cloro totaliza 18 elétrons. Contudo, ele ainda tem 17 prótons em seu núcleo. O íon cloro, portanto, tem carga de −1 e é escrito como Cl^-.

As cargas opostas do íon sódio Na^+ e do íon cloro Cl^- se atraem. A atração, uma ligação iônica, mantém os dois átomos juntos, e uma molécula é formada (Figura 2.2b). A formação dessa molécula, chamada de cloreto de sódio (NaCl) ou sal de cozinha, é um exemplo comum de ligação iônica. Dessa forma, uma **ligação iônica** é uma atração entre íons de cargas opostas que os mantêm unidos, a fim de formar uma molécula estável. Em outras palavras: uma ligação iônica é a atração entre átomos em que um átomo perde e o outro ganha elétrons. Ligações iônicas fortes, como aquelas que mantêm o Na^+ e o Cl^- unidos nos cristais de sal, têm importância limitada nas células vivas. Contudo, as ligações iônicas mais fracas formadas em soluções aquosas (com água) são importantes para as reações bioquímicas dos micróbios e outros organismos. Por exemplo, as ligações iônicas mais fracas assumem um papel em certas reações antígeno-anticorpo – ou seja, reações em que moléculas produzidas pelo sistema imune (anticorpos) se combinam com substâncias estranhas (antígenos) para combater a infecção.

Em geral, um átomo cuja camada eletrônica externa está preenchida em menos da metade perderá elétrons e formará íons carregados positivamente, chamados de **cátions**, como o íon potássio (K^+), o íon cálcio (Ca^{2+}) e o íon sódio (Na^+). Quando a camada eletrônica externa estiver preenchida em mais da metade, o átomo ganhará elétrons e formará íons carregados negativamente, chamados de **ânions**, como o íon iodeto (I^-), o íon cloreto (Cl^-) e o íon sulfeto (S^{2-}).

Ligações covalentes

Uma **ligação covalente** é uma ligação química formada por dois átomos que dividem um ou mais pares de elétrons. As ligações covalentes são mais fortes e bem mais comuns nos organismos do que as verdadeiras ligações iônicas. Na molécula de hidrogê-



(a) Um átomo de sódio (Na) perde um elétron para um aceptor de elétrons e forma um íon sódio (Na^+). Um átomo de cloro (Cl) aceita um elétron de um doador de elétrons e se torna um íon cloreto (Cl^-).

(b) Os íons sódio e cloreto são atraídos devido às suas cargas opostas e mantidos unidos por uma ligação iônica, formando uma molécula de cloreto de sódio.

Figure 2.2 Formação de uma ligação iônica.

P O que é uma ligação iônica?

nio, H_2, dois átomos de hidrogênio dividem um par de elétrons. Cada átomo de hidrogênio tem o seu próprio elétron acrescido de um elétron oriundo do outro átomo (**Figura 2.3a**). O par de elétrons compartilhado orbita ao redor dos núcleos dos dois átomos. Portanto, as camadas eletrônicas externas de cada átomo estão preenchidas. Os átomos que compartilham somente um par de elétrons formam uma *ligação covalente simples*. Para simplificar, uma ligação covalente simples é expressa como uma linha única entre os átomos (H—H). Átomos que dividem dois pares de elétrons formam uma *ligação covalente dupla,* expressa como duas linhas únicas (═). Uma *ligação covalente tripla,* expressa como três linhas únicas (≡), ocorre quando átomos dividem três pares de elétrons.

Os princípios da ligação covalente aplicados aos átomos de um mesmo elemento também se aplicam a elementos diferentes. O metano (CH_4) é um exemplo de ligação covalente entre átomos de elementos diferentes (Figura 2.3b). A camada eletrônica externa do átomo de carbono pode conter oito elétrons, mas possui somente quatro; cada átomo de hidrogênio pode apresentar dois elétrons, porém tem apenas um. Por conseguinte, na molécula de metano, o átomo de carbono ganha quatro elétrons de hidrogênio para completar sua camada externa, e cada átomo de hidrogênio completa seu par, compartilhando um elétron do átomo de carbono. Cada elétron externo do átomo de carbono orbita tanto o núcleo do carbono quanto o núcleo do hidrogênio. Cada elétron do hidrogênio orbita seu próprio núcleo e o núcleo do carbono.

Elementos como o hidrogênio e o carbono, cujas camadas eletrônicas externas são preenchidas pela metade, formam ligações covalentes com bastante facilidade. De fato, nos organismos vivos, o carbono quase sempre forma ligações covalentes; ele quase nunca produz um íon. *Lembre-se*: ligações covalentes são formadas pelo *compartilhamento* de elétrons entre átomos. Ligações iônicas são formadas pela *atração* entre os átomos que perderam ou ganharam elétrons e são, portanto, carregados positiva ou negativamente.

Ligações de hidrogênio

Outra ligação química de especial importância para todos os organismos é a **ligação de hidrogênio**, na qual um átomo de hidrogênio ligado covalentemente a um átomo de oxigênio ou nitrogênio é atraído por outro átomo de oxigênio ou nitrogênio. Essas ligações são fracas e não ligam os átomos em moléculas. Contudo, elas servem como pontes entre diferentes moléculas ou entre várias porções de uma mesma molécula.

Quando o hidrogênio se combina com átomos de oxigênio ou nitrogênio, o núcleo maior desses grandes átomos tem mais prótons e atrai o elétron do hidrogênio com mais força que o núcleo pequeno do hidrogênio. Assim, em uma molécula de água (H_2O), todos os elétrons tendem a estar mais próximos ao núcleo do oxigênio do que ao núcleo do hidrogênio. Por isso, a porção de oxigênio da molécula tem uma carga levemente negativa, e a porção de hidrogênio da molécula tem uma carga

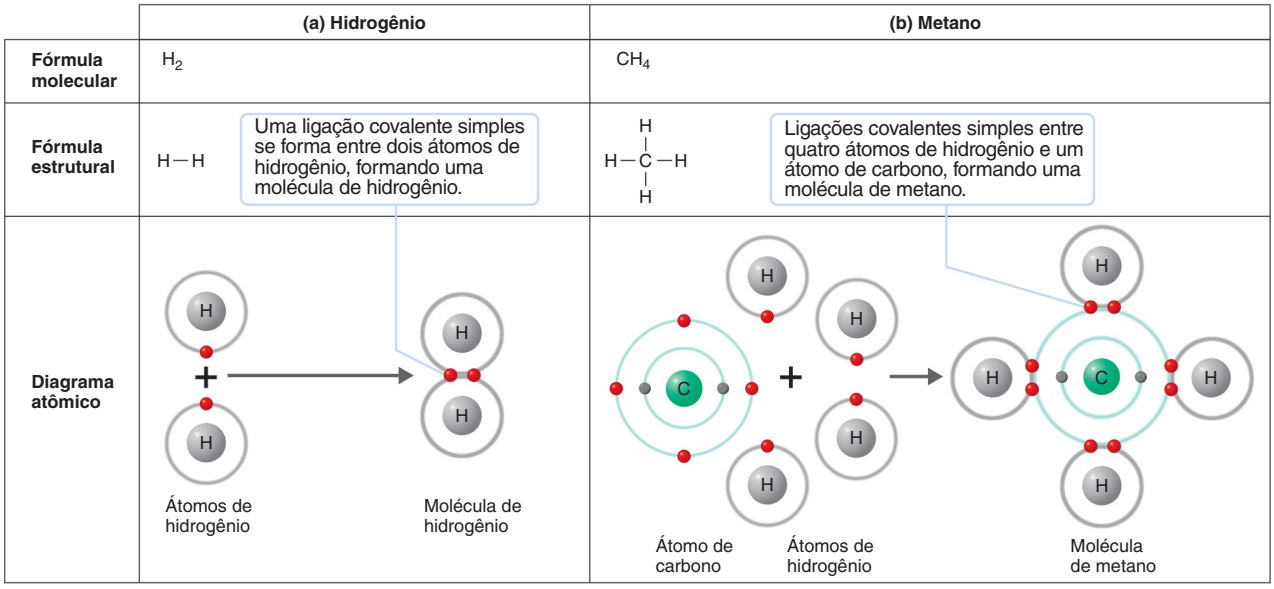


Figura 2.3 Formação de ligações covalentes. A fórmula molecular apresenta o número e os tipos de átomos presentes em uma molécula. Nas fórmulas estruturais, cada ligação covalente é representada por um traço reto entre os símbolos dos dois átomos. Nas fórmulas moleculares, o número de átomos é indicado por subscritos.

P O que é uma ligação covalente?

levemente positiva (**Figura 2.4a**). Quando a extremidade positivamente carregada de uma molécula é atraída pela extremidade negativamente carregada de outra molécula, uma ligação de hidrogênio é formada (Figura 2.4b). Essa atração também pode ocorrer entre o hidrogênio e outros átomos da mesma molécula, sobretudo em moléculas grandes; no entanto, o oxigênio e o nitrogênio são os elementos envolvidos com mais frequência nas ligações de hidrogênio.

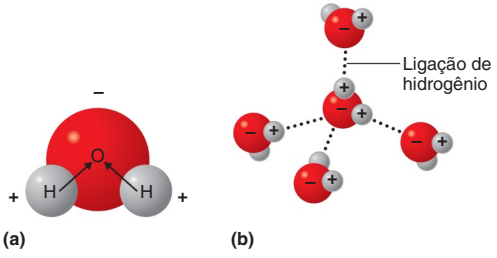


Figura 2.4 Formação da ligação de hidrogênio na molécula de água. (a) Em uma molécula de água, os elétrons dos átomos de hidrogênio são fortemente atraídos ao átomo de oxigênio. Portanto, a parte da molécula de água contendo o átomo de oxigênio tem carga levemente negativa, e a parte contendo os átomos de hidrogênio tem carga levemente positiva. **(b)** Em uma ligação de hidrogênio entre moléculas de água, o hidrogênio de uma molécula de água é atraído pelo oxigênio de outra molécula de água. Várias moléculas de água podem ser atraídas umas pelas outras por ligações de hidrogênio (pontilhados pretos).

P Quais elementos químicos geralmente estão envolvidos na ligação de hidrogênio?

As ligações de hidrogênio são consideradas mais fracas que as ligações iônicas e covalentes; elas têm apenas cerca de 5% da força das ligações covalentes. Assim, as ligações de hidrogênio são formadas e quebradas com relativa facilidade. Essa propriedade fica por conta da ligação temporária que ocorre entre certos átomos de moléculas grandes e complexas, como proteínas e ácidos nucleicos. Mesmo que as ligações de hidrogênio sejam relativamente fracas, moléculas grandes contendo várias centenas dessas ligações possuem força e estabilidade consideráveis. Um resumo das ligações iônicas, covalentes e de hidrogênio é apresentado na **Tabela 2.3**.

Peso molecular e mol

Estudamos que a formação de uma ligação geralmente resulta na produção de moléculas. As moléculas, muitas vezes, são discutidas em termos de unidades de medida, chamadas de peso molecular e mol. O **peso molecular** de uma molécula é a soma dos pesos atômicos de todos os seus átomos. Para relacionar o nível molecular ao nível laboratorial, usamos uma unidade chamada de mol. Um **mol** de uma substância é o seu peso molecular expresso em gramas. Por exemplo, 1 mol de água pesa 18 gramas, uma vez que o peso molecular da H_2O é 18, ou $[(2 \times 1) + 16]$.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Diferencie ligação iônica de ligação covalente. **2-2**

Tabela 2.3 Comparação entre ligações iônicas, covalentes e de hidrogênio

Tipo de ligação	Definição e Importância
Iônica	Uma *atração* entre íons de cargas opostas que os mantêm unidos, formando uma molécula estável. Ligações iônicas fracas são importantes em reações bioquímicas, como as reações antígeno-anticorpo.
Covalente	Uma ligação formada por dois átomos que *compartilham* um ou mais pares de elétrons. Ligações covalentes são o tipo mais comum de ligação química encontrado nos organismos e são responsáveis por manter os átomos da maioria das moléculas unidos nos seres vivos.
Hidrogênio	Uma ligação relativamente fraca, na qual um átomo de hidrogênio que é covalentemente ligado a um átomo de oxigênio ou nitrogênio é atraído a outro átomo de oxigênio ou nitrogênio. Ligações de hidrogênio não ligam átomos em moléculas, mas atuam como *pontes entre moléculas diferentes* ou diferentes porções da mesma molécula, por exemplo, dentro das proteínas e ácidos nucleicos.

Reações químicas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

2-3 Ilustrar três tipos básicos de reações químicas.

Como discutido anteriormente, as **reações químicas** envolvem a construção e a quebra de ligações entre os átomos. Após uma reação química, o número total de átomos permanece o mesmo, mas aparecem novas moléculas com novas propriedades, pois os átomos foram rearranjados.

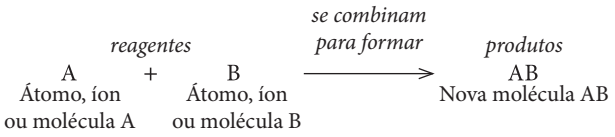
Energia nas reações químicas

Todas as ligações químicas requerem energia para construir ou quebrar. É importante observar que, inicialmente, uma *energia de ativação* é necessária para se quebrar uma ligação (ver p. 111). Nas reações químicas do metabolismo, energia é liberada quando novas ligações são formadas após a ligação original se quebrar; esta é a energia que as células utilizam para realizar suas funções. Uma reação química que absorve mais energia do que a libera é chamada de **reação endergônica** (*endo* = dentro), isto é, a energia é direcionada internamente. Uma reação química que libera mais energia do que a absorve é chamada de **reação exergônica** (*exo* = fora), isto é, a energia é direcionada externamente.

Nesta seção, estudaremos três tipos básicos de reações químicas comuns nas células vivas. Familiarizando-nos com essas reações, seremos capazes de entender as reações químicas específicas, que serão discutidas mais tarde (particularmente no Capítulo 5).

Reações de síntese

Quando dois ou mais átomos, íons ou moléculas se combinam para formar moléculas novas e maiores, a reação é chamada de **reação de síntese**. Sintetizar significa "colocar junto", e uma reação de síntese *forma novas ligações*. As reações de síntese podem ser expressas da seguinte forma:

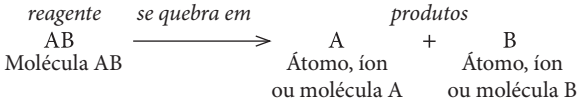


As substâncias combinantes, A e B, são chamadas de *reagentes*; a substância formada pela combinação AB, é o *produto*. A *seta* indica a direção em que a reação ocorre.

As vias das reações de síntese nos seres vivos são coletivamente chamadas de reações anabólicas, ou simplesmente **anabolismo**. A combinação de moléculas de açúcar para formar amido e de aminoácidos para formar proteínas são dois exemplos de anabolismo.

Reações de decomposição

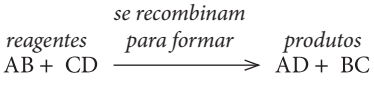
O contrário de uma reação de síntese é uma **reação de decomposição**. Decompor significa quebrar em partes menores, e em uma reação de decomposição, *ligações são quebradas*. Em geral, as reações de decomposição transformam grandes moléculas em moléculas menores, íons ou átomos. A reação de decomposição ocorre da seguinte forma:



As reações de decomposição que ocorrem nos seres vivos são coletivamente chamadas de reações catabólicas, ou simplesmente **catabolismo**. Um exemplo de catabolismo é a quebra de sacarose (açúcar de mesa) em açúcares mais simples, glicose e frutose, durante a digestão. A decomposição bacteriana do petróleo é discutida no quadro Aplicações da microbiologia.

Reações de troca

Todas as reações químicas têm como base a síntese ou a decomposição. Muitas reações, como as **reações de troca**, são, na verdade, parte síntese e parte decomposição. Uma reação de troca funciona da seguinte maneira:



Primeiro, as ligações entre A e B e entre C e D são rompidas em um processo de decomposição. Em seguida, novas ligações se formam entre A e D e entre B e C, em um processo de síntese. Por exemplo, uma reação de troca ocorre quando o hidróxido de sódio (NaOH) e o ácido clorídrico (HCl) reagem para formar sal de cozinha (NaCl) e água (H_2O):

$$NaOH + HCl \longrightarrow NaCl + H_2O$$

A reversibilidade das reações químicas

Todas as reações químicas são, em teoria, reversíveis; isto é, podem ocorrer em qualquer direção. Na prática, contudo, algumas reações ocorrem com mais facilidade do que outras. Uma reação

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Biorremediação – bactérias limpando a poluição

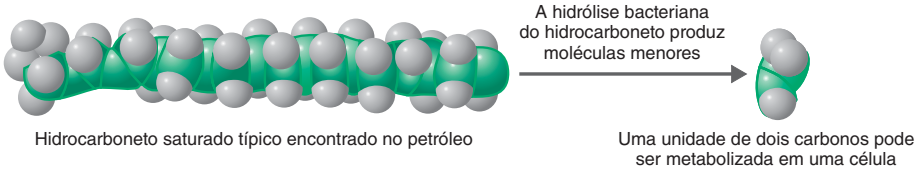
Embora muitas bactérias possuam necessidades nutricionais semelhantes às nossas – é exatamente por isso que elas causam a deterioração dos alimentos – outras metabolizam (ou processam quimicamente) substâncias tóxicas à maioria das plantas e animais: metais pesados, enxofre, petróleo e mercúrio.

O petróleo encontrado no meio ambiente pode ter origem natural, a partir do escoamento dos depósitos de petróleo, e também pode ser oriundo de derramamentos. Embora existam bactérias degradadoras de petróleo no solo e nos sedimentos, essas bactérias se encontram em números tão pequenos que não conseguem lidar com uma contaminação em larga escala de forma eficiente. Cientistas estão agora trabalhando para melhorar a eficiência desses combatentes naturais da poluição. O método que utiliza bactérias para degradar poluentes é chamado de *biorremediação*.

Um dos resultados mais promissores para o campo da biorremediação ocorreu em uma praia do Alasca, após o derramamento de petróleo de Exxon Valdez, em 1989. Diversas bactérias *Pseudomonas* de ocorrência natural são capazes de degradar o petróleo para suprir as suas necessidades de carbono e energia. Na presença de ar, elas retiram dois átomos de carbono de cada vez de uma molécula grande de petróleo (ver figura).

As bactérias degradam o petróleo muito devagar para realizar a limpeza de um derramamento. Entretanto, os cientistas apostaram em uma maneira muito simples de acelerar o processo: simplesmente despejaram fertilizantes agrícolas comuns, fosforados e nitrogenados, (biopotenciador) em uma praia de teste. O número de bactérias degradadoras de petróleo aumentou se comparado àquele encontrado nas praias-controle não fertilizadas, e o petróleo foi rapidamente removido da praia em teste.

Essa técnica funciona em terra, mas não foi estudada em águas abertas. Várias questões precisam ser abordadas: será que o fertilizante permanecerá perto do petróleo? Será que os fertilizantes estimularão algas tóxicas?



química facilmente reversível (quando o produto final pode ser revertido às moléculas originais) é denominada **reação reversível**, sendo indicada por duas setas, como mostrado aqui:

$$\underset{\text{A} + \text{B}}{\textit{reagentes}} \quad \underset{\text{se quebram em}}{\overset{\text{se combinam para formar}}{\rightleftharpoons}} \quad \underset{\text{AB}}{\textit{produtos}}$$

Algumas reações reversíveis ocorrem porque nem os reagentes nem os produtos finais são muito estáveis. Outras reações serão reversíveis somente em condições especiais:

$$\underset{\text{A} + \text{B}}{\textit{reagentes}} \quad \overset{\text{calor}}{\underset{\text{água}}{\rightleftharpoons}} \quad \underset{\text{AB}}{\textit{produto}}$$

O que está escrito acima ou abaixo das setas indica a condição especial sob a qual a reação ocorre naquela direção. Nesse caso, A e B reagem para produzir AB somente quando calor é aplicado; e AB quebra em A e B somente na presença de água. Ver outro exemplo na Figura 2.8, página 36.

No Capítulo 5, examinaremos os muitos fatores que afetam as reações químicas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A reação química abaixo é utilizada para a remoção de cloro da água? Que tipo de reação é esta? **2-3**

$$HClO + Na_2SO_3 \longrightarrow Na_2SO_4 + HCl$$

Moléculas biológicas importantes

Os biólogos e os químicos dividem os compostos em duas classes principais: inorgânica e orgânica. Os **compostos inorgânicos** são definidos como moléculas, geralmente pequenas e de estrutura simples e sem carbono, nas quais as ligações iônicas podem desempenhar um papel importante. Os compostos inorgânicos incluem água, oxigênio molecular O_2, dióxido de carbono, e muitos sais, ácidos e bases.

Os **compostos orgânicos** sempre contêm carbono e hidrogênio e sua estrutura típica é complexa. O carbono é um elemento único, pois tem quatro elétrons na camada externa e quatro espaços não preenchidos. Ele pode se combinar com uma grande variedade de átomos, incluindo outros átomos de carbono, para formar cadeias retas ou ramificadas e anéis. As cadeias de carbono formam a base de muitos compostos orgânicos nas células vivas, incluindo açúcares, aminoácidos e vitaminas. Os compostos orgânicos são mantidos unidos em sua maior parte ou inteiramente por ligações covalentes. Algumas moléculas orgânicas, como os polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos, são muito

grandes e geralmente contêm milhares de átomos. Essas moléculas gigantes são chamadas de *macromoléculas*. Na seção seguinte, apresentaremos os compostos inorgânicos e orgânicos essenciais para as células vivas.

Compostos inorgânicos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

2-4 Citar diversas propriedades da água que são importantes para os sistemas vivos.

2-5 Definir *ácido, base, sal* e *pH*.

Água

Todos os organismos vivos requerem uma ampla variedade de compostos inorgânicos para o crescimento, o reparo, a manutenção e a reprodução. Desses compostos, a água é um dos mais importantes, assim como um dos mais abundantes, sendo particularmente vital aos microrganismos. Fora da célula, os nutrientes estão dissolvidos em água, o que facilita a sua passagem através das membranas celulares. Dentro da célula, a água é o meio para a maioria das reações químicas. De fato, a água é o componente mais abundante na maioria das células vivas. A água compõe em média entre 65 e 75% de todas as células. De maneira simples, nenhum organismo pode sobreviver sem água.

A água tem propriedades estruturais e químicas que a tornam apropriada ao seu papel nas células vivas. Como discutimos, a carga total da molécula de água é neutra, mas a região do oxigênio tem uma carga levemente negativa, e a região do hidrogênio tem uma carga levemente positiva (ver Figura 2.4a). Qualquer molécula que tenha esse tipo de distribuição desigual de cargas é chamada de **molécula polar**. A natureza polar da água dá a ela quatro características que a tornam um meio adequado para as células vivas.

Primeiro, cada molécula de água é capaz de formar quatro ligações de hidrogênio com as moléculas de água mais próximas (ver Figura 2.4b). Essa propriedade resulta em uma forte atração entre as moléculas de água e torna a água um excelente tampão de temperatura. Devido a essa forte atração, uma grande quantidade de calor é requerida para separar as moléculas de água umas das outras para formar vapor de água; portanto, a água tem um ponto de ebulição alto (100°C). Por apresentar um ponto de ebulição tão elevado, ela existe no estado líquido na maior parte da superfície da Terra. Por outro lado, a temperatura da água deve cair significativamente, a fim de que ela possa congelar. Em segundo lugar, a ligação de hidrogênio entre as moléculas de água afeta a densidade da água, dependendo de se ela ocorre como gelo ou líquido. Por exemplo, as ligações de hidrogênio na estrutura cristalina da água (gelo) possibilitam ao gelo ocupar mais espaço. Por isso, o gelo tem menos moléculas que um volume igual de água líquida. Isso torna a sua estrutura cristalina menos densa que a água líquida. Por essa razão, o gelo flutua e pode servir de camada isolante na superfície de lagos e rios que abrigam organismos vivos.

Em terceiro lugar, a polaridade da água a torna um excelente meio de dissolução, ou **solvente**. Muitas substâncias polares sofrem **dissociação**, ou separação, em moléculas individuais na água – ou seja, são dissolvidas. A parte negativa das moléculas de água é atraída pela parte positiva das moléculas no **soluto**, ou substância dissolvente, e a parte positiva das moléculas de água é atraída pela parte negativa das moléculas de soluto. Substâncias (como os sais) que são compostos de átomos (ou grupos de átomos) mantidos unidos por ligações iônicas tendem a dissociar-se em cátions e ânions separados na água. Portanto, a polaridade da água permite que as moléculas de muitas substâncias diferentes se separem e sejam circundadas por moléculas de água (**Figura 2.5**).

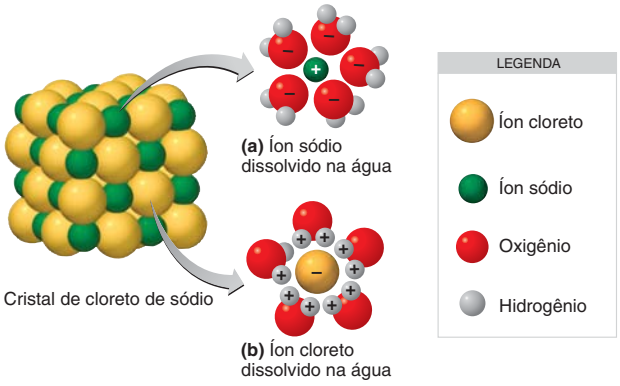


Figura 2.5 Como a água age como solvente para o cloreto de sódio (NaCl). (a) O íon sódio positivamente carregado (Na^+) é atraído pela porção negativa da molécula de água. **(b)** O íon cloreto negativamente carregado (Cl^-) é atraído pela porção positiva da molécula de água. Na presença de moléculas de água, as ligações entre Na^+ e Cl^- são desfeitas, e o NaCl se dissolve na água.

P O que acontece durante a ionização?

Em quarto lugar, a polaridade explica o papel característico da água como reagente ou produto em muitas reações químicas. Essa polaridade facilita a separação e a reunião dos íons hidrogênio (H^+) e dos íons hidróxido (OH^-). A água é um reagente fundamental nos processos digestórios dos organismos, em que as moléculas maiores são quebradas em menores. As moléculas de água também estão envolvidas nas reações de síntese; a água é uma importante fonte de hidrogênios e oxigênios que são incorporados em inúmeros compostos orgânicos nas células vivas.

Ácidos, bases e sais

Como vimos na Figura 2.5, quando sais inorgânicos, como o cloreto de sódio (NaCl), são dissolvidos em água, eles sofrem **ionização** ou *dissociação;* isto é, eles se quebram em íons. As substâncias chamadas de ácidos e bases apresentam comportamento similar.

Um **ácido** pode ser definido como uma substância que se dissocia em um ou mais íons hidrogênio (H^+) e em um ou mais íons negativos (ânions). Assim, um ácido também pode ser definido como um doador de prótons (H^+). Uma **base** se dissocia em um ou mais íons hidróxido negativamente carregados (OH^-) que podem aceitar, ou combinar-se com prótons, um ou mais

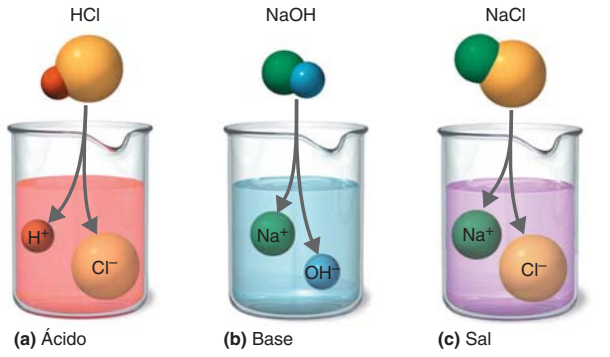


Figura 2.6 Ácidos, bases e sais. **(a)** Em água, o ácido clorídrico (HCl) se dissocia em H^+ e Cl^-. **(b)** O hidróxido de sódio (NaOH), uma base, se dissocia em OH^- e Na^+ em água. **(c)** Em água, o sal de cozinha (NaCl) se dissocia em íons positivos (Na^+) e íons negativos (Cl^-), e nenhum deles é H^+ ou OH^-.

P Qual a diferença entre ácidos e bases?

íons positivos (cátions). Assim, o hidróxido de sódio (NaOH) é uma base, pois se dissocia para liberar OH^-, que tem uma forte atração por prótons e está entre os mais importantes aceptores de prótons. Um **sal** é uma substância que se dissocia em água em cátions e ânions, sendo que nenhum dos quais é H^+ ou OH^-. A **Figura 2.6** mostra exemplos comuns de cada tipo de composto e como eles se dissociam na água.

Equilíbrio ácido-base: o conceito de pH

Um organismo deve manter um equilíbrio constante entre ácidos e bases para permanecer saudável. Por exemplo, se uma concentração particular de ácido ou base é muito alta ou muito baixa, as enzimas mudam de forma e não promovem de maneira eficiente as reações químicas dentro de uma célula. No ambiente aquoso encontrado no interior dos organismos, os ácidos se dissociam em íons hidrogênio (H^+) e ânions. As bases, em contrapartida, se dissociam em íons hidróxido (OH^-) e cátions. Quanto mais íons hidrogênio estão livres em uma solução, mais ácida é esta solução. Da mesma forma, quanto mais íons hidróxido estão livres em uma solução, mais básica, ou alcalina, é esta solução.

As reações bioquímicas – ou seja, as reações químicas em sistemas vivos – são extremamente sensíveis mesmo a pequenas mudanças na acidez ou na alcalinidade do ambiente no qual elas ocorrem. Na realidade, H^+ e OH^- estão envolvidos em quase todos os processos bioquímicos, e qualquer desvio em relação à estreita faixa celular de concentrações normais de H^+ e OH^- pode modificar de forma drástica as funções celulares. Por essa razão, os ácidos e as bases que são continuamente formados em um organismo devem ser mantidos em equilíbrio.

É conveniente expressar a quantidade de H^+ em uma solução por uma escala de **pH** logarítmica, que varia de 0 a 14 (**Figura 2.7**). O termo *pH* significa potencial de hidrogênio. Em uma escala logarítmica, a variação de um número inteiro representa uma mudança de *dez vezes* em relação à concentração prévia. Assim, uma solução de pH 1 tem dez vezes mais íons hidrogênio que uma solução de pH 2, e 100 vezes mais íons hidrogênio que uma solução de pH 3.

O pH de uma solução é calculado como o $-\log_{10}[H^+]$, o logaritmo negativo na base 10 da concentração de íon hidrogênio (indicada por colchetes), determinada em mol por litro $[H^+]$. Por exemplo, se a concentração de H^+ de uma solução é $1{,}0 \times 10^{-4}$ mol/litro, ou 10^{-4}, seu pH é igual a $-\log_{10}10^{-4} = -(-4) = 4$; trata-se do valor do pH do vinho (ver Apêndice B). Os valores de pH de alguns fluidos do corpo humano e de outras substâncias comuns são mostrados na Figura 2.7. No laboratório, você normalmente medirá o pH de uma solução com um medidor de pH ou com fitas para teste químico.

Soluções ácidas contêm mais H^+ que OH^- e têm pH inferior a 7. Se uma solução tem mais OH^- que H^+, é uma solução básica ou alcalina. Em água pura, uma pequena porcentagem de moléculas é dissociada em H^+ e OH^-, tendo assim um pH de 7. Como as concentrações de H^+ e OH^- são iguais, este pH é chamado de pH de uma solução neutra.

Tenha em mente que o pH de uma solução pode ser alterado. Podemos aumentar sua acidez adicionando substâncias que

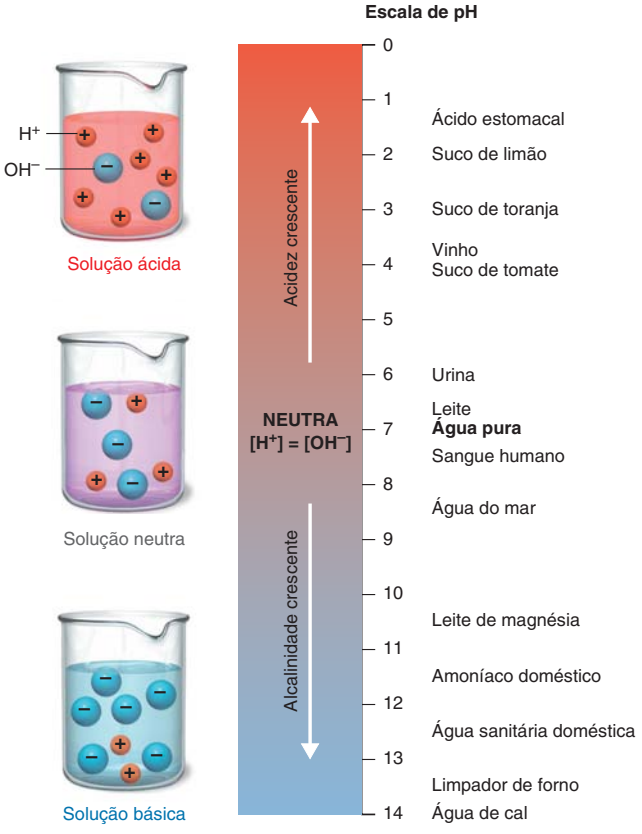


Figura 2.7 A escala de pH. À medida que os valores de pH diminuem de 14 para 0, a concentração de H^+ aumenta. Portanto, quanto menor o pH, mais ácida é a solução; quanto maior o pH, mais básica é a solução. Se o valor de pH de uma solução está abaixo de 7, a solução é ácida; se o pH está acima de 7, a solução é básica (alcalina). Os valores de pH aproximados de alguns fluidos do corpo humano e de substâncias comuns são mostrados junto à escala de pH.

P Em qual pH as concentrações de H^+ e OH^- são iguais?

aumentarão a concentração de íons hidrogênio. À medida que um organismo vivo capta nutrientes, realiza reações químicas e excreta resíduos, seu equilíbrio entre ácidos e bases tende a mudar, e o pH flutua. Felizmente, os organismos possuem **tampões** naturais de pH**,** compostos que auxiliam na manutenção do pH para que este não sofra mudanças drásticas. Entretanto, o pH da água ambiental e do solo pode ser alterado por subprodutos de organismos, poluentes industriais ou fertilizantes usados na agricultura ou na jardinagem. Quando as bactérias são cultivadas em um meio laboratorial, excretam subprodutos, como ácidos, que podem alterar o pH do meio. Se esse efeito prosseguisse, o meio se tornaria ácido o suficiente para inibir as enzimas bacterianas e causar a morte das bactérias. Para prevenir esse problema, tampões de pH são adicionados ao meio de cultura. Um tampão de pH muito efetivo para alguns meios de cultura utiliza uma mistura de K_2HPO_4 e KH_2PO_4 (ver Tabela 6.3, p. 158).

Diferentes micróbios se desenvolvem em diferentes faixas de pH, mas a maioria dos microrganismos prospera melhor em ambientes com valor de pH entre 6,5 e 8,5. Entre os microrganismos, os fungos são mais capazes de tolerar condições ácidas, ao passo que os procariontes, chamados de cianobactérias, tendem a se comportar melhor em ambientes alcalinos. *Propionibacterium acnes*, bactéria que provoca a acne, possui como o seu ambiente natural a pele humana, que tende a ser ligeiramente ácida, com pH aproximado de 4. *Acidithiobacillus ferrooxidans* é uma bactéria que metaboliza enxofre elementar e produz ácido sulfúrico (H_2SO_4). Sua faixa de pH para crescimento ótimo é de 1 a 3,5. O ácido sulfúrico produzido pela bactéria na água subterrânea é importante para dissolver o urânio e o cobre a partir de minério de baixo grau (ver Capítulo 28).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a polaridade de uma molécula de água é importante? **2-4**
- Os antiácidos neutralizam ácidos pela seguinte reação:

$$Mg(OH)_2 + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O$$

Identifique o ácido, a base e o sal. **2-5**

Compostos orgânicos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **2-6** Diferenciar compostos orgânicos e inorgânicos.
- **2-7** Definir *grupo funcional*.
- **2-8** Identificar os blocos de construção dos carboidratos.
- **2-9** Diferenciar lipídeos simples, lipídeos complexos e esteroides.
- **2-10** Identificar os blocos de construção e a estrutura das proteínas.
- **2-11** Identificar os blocos de construção dos ácidos nucleicos.
- **2-12** Descrever o papel do ATP nas atividades celulares.

Os compostos inorgânicos, excluindo-se a água, constituem cerca de 1 a 1,5% das células vivas. Esses componentes relativamente simples, cujas moléculas possuem apenas poucos átomos, não podem ser usados pelas células para realizar funções biológicas complexas. As moléculas orgânicas, cujos átomos de carbono podem combinar-se em uma enorme variedade de formas com outros átomos de carbono e com átomos de outros elementos, são consideradas complexas e, portanto, capazes de funções biológicas mais complicadas.

Estrutura e química

Na formação de moléculas orgânicas, os quatro elétrons externos do carbono podem participar em até quatro ligações covalentes, e os átomos de carbono podem ligar-se uns aos outros para formar cadeias lineares, cadeias ramificadas ou estruturas em anel.

Além do carbono, os elementos mais comuns nos compostos orgânicos são o hidrogênio (que pode formar uma ligação), o oxigênio (duas ligações) e o nitrogênio (três ligações). O enxofre (duas ligações) e o fósforo (cinco ligações) aparecem com menos frequência. Outros elementos são encontrados, mas somente em poucos compostos orgânicos. Os elementos mais abundantes nos organismos vivos são aqueles mais abundantes nos compostos orgânicos (ver Tabela 2.1).

A cadeia de átomos de carbono em uma molécula orgânica é chamada de **esqueleto de carbono**; uma grande quantidade de combinações é possível para os esqueletos de carbono. A maioria desses carbonos está ligada a átomos de hidrogênio. A ligação de outros elementos com o carbono e o hidrogênio forma **grupos funcionais** característicos**,** grupos específicos de átomos que estão mais comumente envolvidos em reações químicas e são responsáveis pela maioria das propriedades químicas características e muitas das propriedades físicas de um composto orgânico em particular (**Tabela 2.4**).

Grupos funcionais diferentes conferem propriedades diferentes às moléculas orgânicas. Por exemplo, o grupo hidroxila dos alcoóis é hidrofílico (com afinidade pela água) e, portanto, atrai as moléculas de água para si. Essa atração ajuda a dissolver as moléculas orgânicas contendo grupos hidroxila. Como o grupo carboxila é uma fonte de íons hidrogênio, as moléculas que o contêm possuem propriedades ácidas. O grupo amina, ao contrário, funciona como base, pois aceita facilmente íons hidrogênio. O grupo sulfidrila auxilia na estabilização da estrutura complexa de muitas proteínas.

Os grupos funcionais nos ajudam na classificação dos compostos orgânicos. Por exemplo, o grupo ^-OH está presente em cada uma das moléculas seguintes:

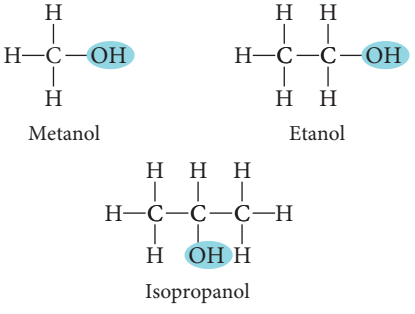
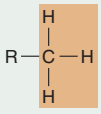
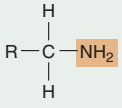
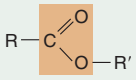
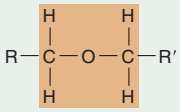
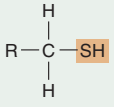
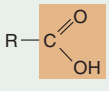
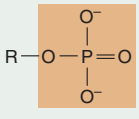


Tabela 2.4 Grupos funcionais representativos e os compostos nos quais eles são encontrados

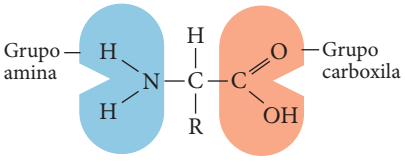
Estrutura	Nome do grupo	Importância biológica
R—O—H	Álcool	Lipídeos, carboidratos
	Aldeído*	Açúcares redutores, como a glicose; polissacarídeos
	Cetona*	Metabólitos intermediários
	Metil	DNA; metabolismo energético
	Amino	Proteínas
	Éster	Membranas plasmáticas bacterianas e eucarióticas
	Éter	Membranas plasmáticas de arqueias
	Sulfidrila	Metabolismo energético; estrutura proteica
	Carboxila	Ácidos orgânicos, lipídeos, proteínas
	Fosfato	ATP, DNA

*Em um aldeído, um C═O encontra-se na extremidade de uma molécula, em contraste com o C═O, encontrado internamente em uma cetona.

Uma vez que a reatividade característica das moléculas baseia-se em seu grupo —OH, elas são agrupadas conjuntamente em uma classe denominada alcoóis. O grupo —OH é chamado de *grupo hidroxila* e não deve ser confundido com o *íon hidróxido* (OH^-) das bases. O grupo hidroxila dos alcoóis não se ioniza em pH neutro; ele está ligado covalentemente a um átomo de carbono.

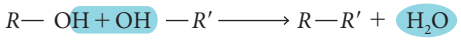
Quando uma classe de compostos se caracteriza por certo grupo funcional, a letra R pode ser usada para simbolizar o restante da molécula. Por exemplo, os alcoóis em geral podem ser escritos como R—OH.

Frequentemente, mais de um grupo funcional é encontrado em uma única molécula. Por exemplo, uma molécula de aminoácido contém ambos os grupos amino e carboxila. O aminoácido glicina tem a seguinte estrutura:



A maioria dos compostos orgânicos encontrados nos organismos vivos é bastante complexa; um grande número de átomos de carbono forma o esqueleto, e muitos grupos funcionais estão ligados a ele. Em compostos orgânicos, é importante que cada uma das quatro ligações do carbono seja ocupada (fixada a outro átomo) e que cada um dos átomos fixados tenha seu número característico de ligações preenchido. Nessa condição, essas moléculas são quimicamente estáveis.

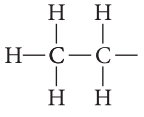
Moléculas orgânicas pequenas podem ser combinadas em moléculas muito grandes, chamadas de **macromoléculas**. As macromoléculas são geralmente **polímeros** (*poli* = muito; *meros* = partes): os polímeros são formados por ligações covalentes de muitas moléculas pequenas repetidas, chamadas de **monômeros** (*mono* = um). Quando dois monômeros se unem, a reação normalmente envolve a eliminação de um átomo de hidrogênio de um monômero e um grupo hidroxila do outro; o átomo de hidrogênio e o grupo hidroxila se combinam para produzir água:



Esse tipo de reação de troca é chamado de **síntese por desidratação**, ou **reação de condensação**, já que uma molécula de água é liberada (**Figura 2.8a**). Macromoléculas, como carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos, são montadas na célula, essencialmente por meio de síntese por desidratação. Contudo, outras moléculas também devem participar no fornecimento de energia para a formação da ligação. O ATP, o principal fornecedor de energia, será discutido no final deste capítulo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Defina o termo *orgânico*. **2-6**
- Adicione o(s) grupo(s) funcional(is) apropriado(s) ao grupo etil abaixo para produzir os seguintes compostos: etanol, ácido acético, acetaldeido, etanolamina, dietil-éter. **2-7**



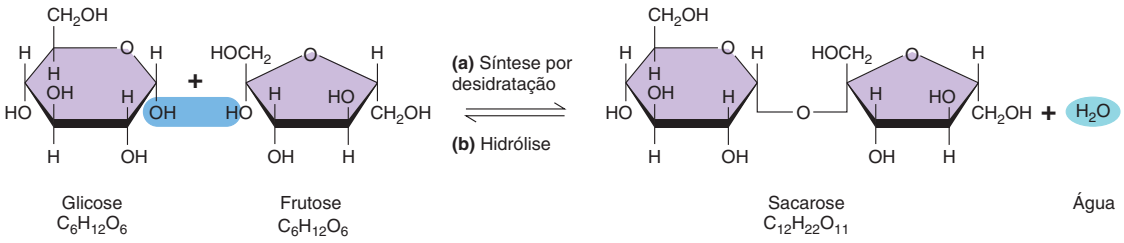


Figura 2.8 Síntese por desidratação e hidrólise. **(a)** Na síntese por desidratação (da esquerda para a direita), os monossacarídeos glicose e frutose se combinam para formar uma molécula do dissacarídeo sacarose. Uma molécula de água é liberada na reação. **(b)** Na hidrólise (da direita para a esquerda), a molécula de sacarose se quebra em moléculas menores de glicose e frutose. Para que a reação de hidrólise ocorra, deve ser adicionada água à sacarose.

P Qual a diferença entre um polímero e um monômero?

Carboidratos

Os **carboidratos** são um grupo grande e diverso de compostos orgânicos, que inclui os açúcares e os amidos. Os carboidratos realizam uma série de importantes funções nos sistemas vivos. Por exemplo, um tipo de açúcar (desoxirribose) é um bloco de construção do ácido desoxirribonucleico (DNA), a molécula que carrega informações hereditárias. Outros açúcares são necessários para a formação das paredes celulares. Os carboidratos simples são utilizados na síntese de aminoácidos e gorduras ou substâncias similares, que são utilizadas para construir as membranas celulares e outras estruturas. Os carboidratos macromoleculares funcionam como reservas alimentares. Contudo, a principal função dos carboidratos é fornecer combustível para as atividades celulares, sendo uma fonte imediata de energia.

Os carboidratos são constituídos de átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio. A relação entre os átomos de hidrogênio e oxigênio é sempre 2:1 nos carboidratos simples. Essa relação pode ser observada nas fórmulas dos carboidratos ribose ($C_5H_{10}O_5$), glicose ($C_6H_{12}O_6$) e sacarose ($C_{12}H_{12}O_{11}$). Embora existam exceções, a fórmula geral para os carboidratos é $(CH_2O)_n$, na qual n indica que existem três ou mais unidades CH_2O. Os carboidratos podem ser classificados em três grupos principais, com base no tamanho: monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos.

Monossacarídeos

Os açúcares simples são chamados de **monossacarídeos**; cada molécula contém de 3 a 7 átomos de carbono. O número de átomos de carbono na molécula de um açúcar simples é indicado pelo prefixo em seu nome. Por exemplo, os açúcares simples com três carbonos são chamados de trioses. Existem também as tetroses (açúcares com quatro carbonos), pentoses (açúcares com cinco carbonos), hexoses (açúcares com seis carbonos) e heptoses (açúcares com sete carbonos). As pentoses e as hexoses são extremamente importantes para os organismos vivos. A desoxirribose é uma pentose encontrada no DNA. A glicose, uma hexose muito comum, é a principal molécula fornecedora de energia das células vivas.

Dissacarídeos

Os **dissacarídeos** são formados quando dois monossacarídeos ligam-se por meio de uma reação de síntese por desidratação.[1] Por exemplo, as moléculas de dois monossacarídeos, glicose e frutose, combinam-se para formar uma molécula do dissacarídeo sacarose (açúcar de mesa) e uma molécula de água (ver Figura 2.8a). De maneira similar, a síntese por desidratação dos monossacarídeos glicose e galactose forma o dissacarídeo lactose (açúcar do leite).

Pode parecer estranho que a glicose e a frutose tenham a mesma fórmula química (ver Figura 2.8), embora sejam dois monossacarídeos diferentes. As posições dos oxigênios e dos carbonos diferem nas duas moléculas diferentes e, consequentemente, as moléculas têm propriedades físicas e químicas diferentes. Duas moléculas com a mesma fórmula química, mas estruturas e propriedades diferentes, são denominadas **isômeros** (*iso* = idêntico).

Os dissacarídeos podem ser decompostos em moléculas mais simples e menores quando se adiciona água. Essa reação química, o inverso da síntese por desidratação, é chamada de **hidrólise** (*hidro* = água; *lise* = quebra) (Figura 2.8b). Uma molécula de sacarose, por exemplo, pode ser hidrolisada (digerida) em seus componentes de glicose e frutose pela reação com o H^+ e o OH^- da água.

Como será visto no Capítulo 4, as paredes celulares das células bacterianas são compostas por dissacarídeos e proteínas, que juntos são chamados de peptideoglicano.

Polissacarídeos

Os carboidratos agrupados no terceiro grande grupo, os **polissacarídeos**, consistem em dezenas ou centenas de monossacarídeos unidos através de uma síntese por desidratação. Os polissacarídeos frequentemente possuem cadeias laterais, ramificando-se a partir da estrutura principal, e são classificados como macromoléculas. Como os dissacarídeos, os polissacarídeos podem ser divididos por hidrólise em seus açúcares constituintes. Diferentemente dos monossacarídeos e dissacarídeos, no entanto, geralmente, os polissacarídeos não apresentam a doçura característica de açúcares como a frutose e a sacarose e normalmente não são solúveis em água.

Um polissacarídeo importante é o *glicogênio*, constituído de subunidades de glicose e sintetizado como material de ar-

[1] Os carboidratos compostos de 2 a cerca de 20 monossacarídeos são chamados de **oligossacarídeos** (*oligo* = pouco). Os dissacarídeos são os oligossacarídeos mais comuns.

mazenamento por animais e algumas bactérias. A *celulose,* outro polímero de glicose importante, é o principal componente das paredes celulares de plantas e da maioria das algas. Embora a celulose seja um dos carboidratos mais abundantes na Terra, somente pode ser digerida por alguns poucos organismos que possuem a enzima adequada. O polissacarídeo *dextrano,* o qual é produzido como um limo açucarado por determinadas bactérias, é utilizado como substituto do plasma sanguíneo. A *quitina* é um polissacarídeo que constitui parte da parede celular da maioria dos fungos e o exoesqueleto das lagostas, dos caranguejos e dos insetos. O *amido* é um polímero da glicose produzido pelas plantas e usado como alimento por seres humanos.

Muitos animais, incluindo os seres humanos, produzem enzimas, chamadas de *amilases*, que conseguem quebrar as ligações entre as moléculas de glicose no glicogênio. Contudo, essa enzima não pode quebrar as ligações na celulose. Bactérias e fungos que produzem enzimas chamadas de *celulases* podem digerir a celulose. As celulases do fungo *Trichoderma* são utilizadas em uma variedade de processos industriais. Uma das utilizações mais incomuns é a produção de tecido jeans lavado a pedra. Uma vez que a lavagem do tecido com pedras poderia danificar as máquinas de lavagem, a celulase é utilizada para digerir e, portanto, amaciar o algodão. (Ver quadro Aplicações, no Capítulo 1, p. 3.)

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Dê um exemplo de monossacarídeo, dissacarídeo e polissacarídeo. **2-8**

Lipídeos

Se os lipídeos desaparecessem da Terra, todas as células vivas entrariam em colapso, se transformando em uma poça de líquido, pois os lipídeos são essenciais para a estrutura e a função das membranas que separam as células vivas do seu ambiente. Os **lipídeos** (*lip* = gordura) são o segundo maior grupo de compostos orgânicos encontrados na matéria viva. Como os carboidratos, eles são constituídos por átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio, mas os lipídeos não apresentam a relação 2:1 entre os átomos de hidrogênio e oxigênio. Embora os lipídeos sejam um grupo muito diverso de compostos, compartilham uma característica comum: eles são moléculas *apolares*, assim, ao contrário da água, eles não apresentam uma extremidade (polo) positiva e uma negativa. Dessa forma, a maioria dos lipídeos é insolúvel em água, mas eles se dissolvem facilmente em solventes apolares, como o éter e o clorofórmio. Os lipídeos participam na estrutura das membranas e de algumas paredes celulares e atuam no armazenamento de energia.

Lipídeos simples

Os *lipídeos simples,* chamados de *gorduras* ou *triglicerídeos,* contêm um álcool, chamado de *glicerol*, e um grupo de compostos, chamados de *ácidos graxos*. As moléculas de glicerol possuem três átomos de carbono aos quais são ligados três grupos hidroxila (—OH) (**Figura 2.9a**). Os ácidos graxos consistem em longas cadeias de hidrocarbonetos (compostas apenas de átomos de carbono e hidrogênio) que terminam em um grupo carboxila

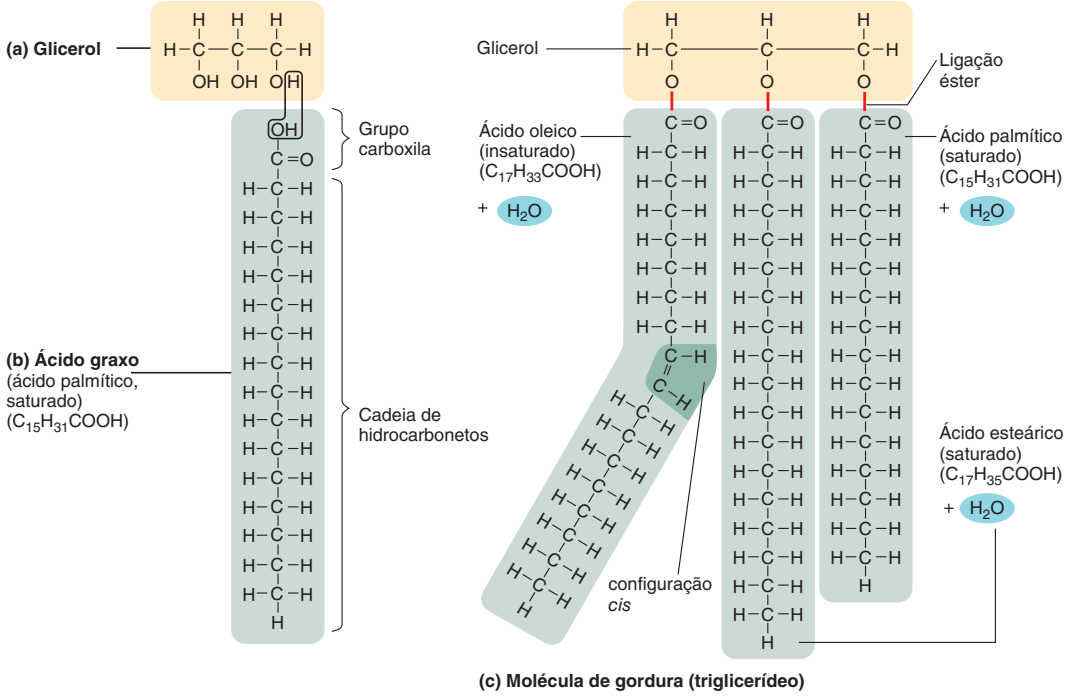


Figura 2.9 Fórmulas estruturais dos lipídeos simples. **(a)** Glicerol. **(b)** Ácido palmítico, um ácido graxo saturado. **(c)** A combinação química de uma molécula de glicerol e três moléculas de ácidos graxos (palmítico, esteárico e oleico, neste exemplo) forma uma molécula de gordura (triglicerídeo) e três moléculas de água, em uma reação de síntese por desidratação. O ácido oleico é um ácido graxo *cis*. A ligação entre o glicerol e cada ácido graxo é chamada de ligação éster. A adição de três moléculas de água a uma gordura forma glicerol e três moléculas de ácidos graxos em uma reação de hidrólise.

P Em que os ácidos graxos saturados e insaturados diferem?

(—COOH, ácido orgânico) (Figura 2.9b). Os ácidos graxos mais comuns contêm um número par de átomos de carbono.

Uma molécula de gordura é formada quando uma molécula de glicerol se combina com 1 a 3 moléculas de ácidos graxos. O número de moléculas de ácido graxo determina se a molécula de gordura é um monoglicerídeo, um diglicerídeo ou um triglicerídeo (Figura 2.9c). Nesta reação, de uma a três moléculas de água são formadas (desidratação), dependendo do número de moléculas de ácido graxo presentes na reação. A ligação química formada no lugar em que a molécula de água é removida chama-se *ligação éster*. Na reação inversa, hidrólise, uma molécula de gordura é quebrada em seus componentes ácidos graxos e moléculas de glicerol.

Uma vez que os ácidos graxos que formam os lipídeos possuem estruturas diferentes, existe uma ampla variedade de lipídeos. Por exemplo, três moléculas do ácido graxo A podem se combinar com uma molécula de glicerol. Ou uma molécula de cada um dos ácidos graxos A, B, e C pode unir-se a uma molécula de glicerol (ver Figura 2.9c).

A função primária dos lipídeos é formar as membranas plasmáticas que recobrem as células. Uma membrana plasmática sustenta a célula e permite que nutrientes e resíduos sejam transportados para dentro e para fora da célula; portanto, os lipídeos devem manter a mesma viscosidade, independentemente da temperatura circundante. A membrana deve ser tão viscosa como o azeite de oliva, sem ficar muito líquida quando aquecida ou muito espessa quando resfriada. Como todos que já cozinharam uma refeição sabem, as gorduras animais (como a manteiga) normalmente são sólidas em temperatura ambiente, ao passo que os óleos vegetais, em geral, são líquidos nessa temperatura. A diferença em seus respectivos pontos de fusão é devida aos graus de saturação das cadeias de ácidos graxos. Um ácido graxo é chamado de saturado quando não tem ligações duplas; nesse caso, o esqueleto de carbono contém o seu número máximo de átomos de hidrogênio (ver Figura 2.9c e **Figura 2.10a**). As cadeias saturadas solidificam com facilidade, pois são mais lineares e, portanto, podem ser empacotadas de forma mais próxima do que as cadeias insaturadas. As ligações duplas das cadeias *insa-*

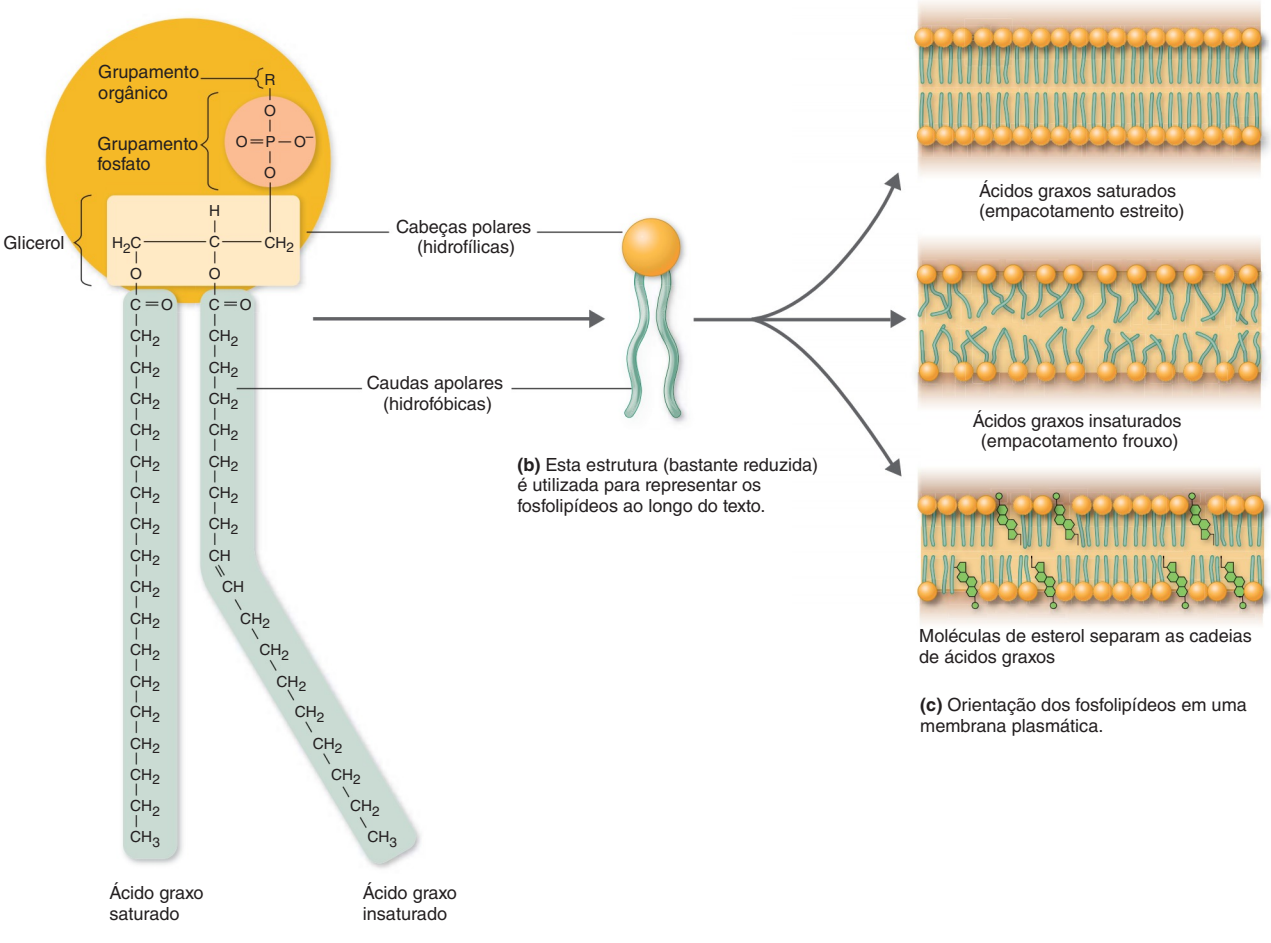


Figura 2.10 Estrutura e orientação dos fosfolipídeos, mostrando os ácidos graxos saturados e insaturados e a polaridade das moléculas.

P Onde os fosfolipídeos são encontrados nas células?

turadas criam dobras na cadeia, o que mantêm as cadeias separadas umas das outras (Figura 2.10b). Observe, na Figura 2.9c, que os átomos de H de cada lado da ligação dupla no ácido oleico estão do mesmo lado do ácido graxo insaturado. Esse ácido graxo insaturado é chamado de ácido graxo *cis*. Se, ao contrário, os átomos de H estiverem em lados opostos da ligação dupla, o ácido insaturado é chamado de ácido graxo *trans*.

Lipídeos complexos

Os *lipídeos complexos* contêm elementos como o fósforo, o nitrogênio e o enxofre, além do carbono, do hidrogênio e do oxigênio encontrados em lipídeos simples. Os lipídeos complexos, chamados de *fosfolipídeos*, são constituídos de glicerol, dois ácidos graxos e, no lugar do terceiro ácido graxo, um grupo fosfato ligado a um ou vários grupos orgânicos (ver Figura 2.10a). Os fosfolipídeos são os lipídeos que compõem as membranas; eles são essenciais para a sobrevivência da célula. Os fosfolipídeos têm regiões polares e apolares (Figura 2.10a e b; ver também Figura 4.14, na p. 86). Quando colocadas em água, as moléculas de fosfolipídeos se dobram, de modo que todas as porções polares (hidrofílicas) se orientam em direção às moléculas de água, com as quais elas formam ligações de hidrogênio. (Lembre-se que *hidrofílico* significa amigo da água.) Isso forma a estrutura básica da membrana plasmática (Figura 2.10c). As porções polares consistem em um grupo fosfato e de glicerol. Em contraste com as regiões polares, todas as partes apolares (hidrofóbicas) entram em contato com as porções apolares das moléculas vizinhas. (*Hidrofóbico* significa que teme a água.) As porções apolares consistem em ácidos graxos. Esse comportamento característico torna os fosfolipídeos particularmente adequados para seu papel como principal componente das membranas que envolvem as células. Os fosfolipídeos permitem que a membrana atue como uma barreira que separa o conteúdo da célula do ambiente aquoso no qual ela vive.

Alguns lipídeos complexos são úteis para identificar certas bactérias. Por exemplo, a parede celular de *Mycobacterium tuberculosis*, a bactéria que causa a tuberculose, é distinguível pelo seu conteúdo rico em lipídeos. A parede celular contém lipídeos complexos, como ceras e glicolipídeos (lipídeos que possuem carboidratos ligados a eles), que fornecem à bactéria características de coloração distintas. Paredes celulares ricas em lipídeos complexos são características de todos os membros do gênero *Mycobacterium*.

Esteroides

Os esteroides são estruturalmente muito diferentes dos lipídeos. A **Figura 2.11** mostra a estrutura do esteroide colesterol, com os quatro anéis de carbono interconectados, que são característicos dos esteroides. Quando um grupo −OH se encontra ligado a um dos anéis, o esteroide é chamado de *esterol* (um álcool). Os esteróis são constituintes importantes das membranas plasmáticas das células animais e de um grupo de bactérias (micoplasma), sendo também encontrados em fungos e plantas. Os esteróis separam as cadeias dos ácidos graxos e, assim, impedem o empacotamento que poderia endurecer a membrana plasmática em baixas temperaturas (ver Figura 2.10c).

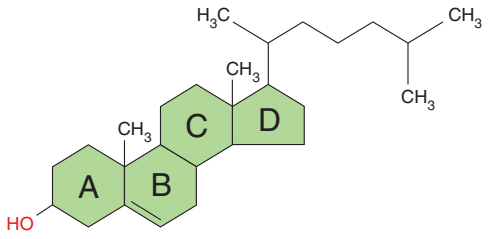


Figura 2.11 Colesterol, um esteroide. Observe os quatro anéis de carbono "fundidos" (designados A-D), que são característicos das moléculas de esteroides. Os átomos de hidrogênio ligados aos carbonos nos cantos dos anéis foram omitidos. O grupo —OH (em vermelho) torna essa molécula um esterol.

P Onde os esteróis são encontrados nas células?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como os lipídeos simples se diferem dos lipídeos complexos? **2-9**

Proteínas

As **proteínas** são moléculas orgânicas que contêm carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. Algumas também contêm enxofre. Se você pudesse separar e pesar todos os grupos de compostos orgânicos em uma célula viva, as proteínas seriam as mais pesadas. Centenas de proteínas diferentes podem ser encontradas em uma única célula e juntas elas constituem 50% ou mais do peso seco de uma célula.

As proteínas são ingredientes essenciais em todos os aspectos da estrutura e função celulares. As *enzimas* são as proteínas que aceleram as reações químicas. Contudo, as proteínas também têm outras funções. As *proteínas transportadoras* auxiliam no transporte de certos compostos químicos para dentro e para fora das células. Outras proteínas, como as *bacteriocinas*, produzidas por muitas bactérias, destroem outras bactérias. Certas *toxinas*, denominadas exotoxinas, produzidas por certos microrganismos causadores de doença, também são proteínas. Algumas proteínas participam da *contração* das células musculares animais e do *movimento* de células microbianas ou de outros tipos. Outras proteínas são partes integrantes das *estruturas celulares*, como as paredes, as membranas e os componentes citoplasmáticos. Ainda outras, como os *hormônios* de certos organismos, têm funções reguladoras. Como veremos no Capítulo 17, as proteínas chamadas de *anticorpos* desempenham um papel no sistema imune dos vertebrados.

Aminoácidos

Assim como os monossacarídeos são os blocos de construção de moléculas de carboidratos maiores, e exatamente como os ácidos graxos e o glicerol são os blocos de construção das gorduras, os **aminoácidos** são os blocos de construção das proteínas. Os aminoácidos contêm pelo menos um grupo carboxila (—COOH) e um grupo amina ($—NH_2$) ligados ao mesmo átomo de carbono, chamado de carbono α (escreve-se C_α) (**Figura 2.12a**). Esses aminoácidos são chamados de

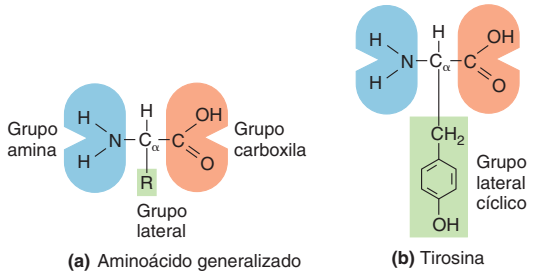


Figura 2.12 Estrutura de um aminoácido. **(a)** A fórmula estrutural geral de um aminoácido. O carbono α (C_α) é apresentado no centro. Aminoácidos diferentes têm grupos R diferentes, também denominados grupos laterais. **(b)** A fórmula estrutural para o aminoácido tirosina, que possui um grupo lateral cíclico.

P O que diferencia um aminoácido do outro?

aminoácidos α. Também fixado ao carbono α há um grupo lateral (grupo R), que é a característica distintiva do aminoácido. O grupo lateral pode ser um átomo de hidrogênio, uma cadeia linear ou ramificada de átomos ou uma estrutura em anel, que pode ser cíclica (toda de carbono) ou heterocíclica (quando um átomo diferente do carbono está incluído no anel). A Figura 2.12b mostra a fórmula estrutural da tirosina, aminoácido que tem um grupo lateral cíclico. O grupo lateral pode conter grupos funcionais, como o grupo sulfidrila (—SH), o grupo hidroxila (—OH), ou grupos carboxila e amina adicionais. Esses grupos laterais e os grupos carboxila e amino α afetam a estrutura total de uma proteína, o que será descrito posteriormente. As estruturas e as abreviações dos 20 aminoácidos encontrados nas proteínas são mostradas na **Tabela 2.5**.

Caso clínico

Enquanto Jonathan se encontra em um tratamento intensivo, sua esposa, DeeAnn, e a sua filha adulta conversam com o seu médico e com um investigador do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a fim de encontrarem a fonte da infecção de Jonathan por *B. anthracis*. Investigações ambientais descobriram *B. anthracis* na casa de Jonathan, em sua van e em seu local de trabalho, mas nem sua esposa ou filha apresentaram sinais de infecção. Seus colegas de banda também foram testados; todos foram negativos para *B. anthracis*. O investigador do CDC explica à família de Jonathan que o *B. anthracis* forma endósporos que podem sobreviver no solo por mais de 60 anos. Eles são raros em seres humanos; no entanto, animais de pasto e pessoas que lidam com seu couro ou outros subprodutos podem tornar-se infectados. As células de *B. anthracis* possuem cápsulas que são compostas de ácido poli-D-glutâmico.

Por que as cápsulas são resistentes à digestão pelos fagócitos? (Fagócitos são leucócitos que englobam e destroem bactérias.)

25 40 42 46

A maioria dos aminoácidos existe em uma de duas configurações, chamadas de **estereoisômeros**, designadas por D e L. Essas configurações são imagens especulares, correspondentes às formas tridimensionais "mão direita" (D) e "mão esquerda" (L) (**Figura 2.13**). Os aminoácidos encontrados nas proteínas são sempre L-isômeros (exceto pela glicina, o aminoácido mais simples, que não tem estereoisômeros). Contudo, D-aminoácidos ocorrem ocasionalmente na natureza – por exemplo, em certas paredes celulares bacterianas e antibióticos. (Muitos outros tipos de moléculas orgânicas também podem existir nas formas D e L. Um exemplo é o açúcar glicose, que ocorre na natureza como D-glicose.)

Embora apenas 20 aminoácidos diferentes ocorram naturalmente nas proteínas, uma única molécula de proteína pode conter de 50 a centenas de moléculas de aminoácidos, que podem ser combinados em um número quase infinito de formas para produzir proteínas de comprimentos, composições e estruturas diferentes. O número de proteínas é praticamente infinito, e todas as células vivas produzem muitas proteínas diferentes.

Ligações peptídicas

Os aminoácidos ligam-se através do átomo de carbono do grupo carboxila (—COOH) de um aminoácido e o átomo de hidrogê-

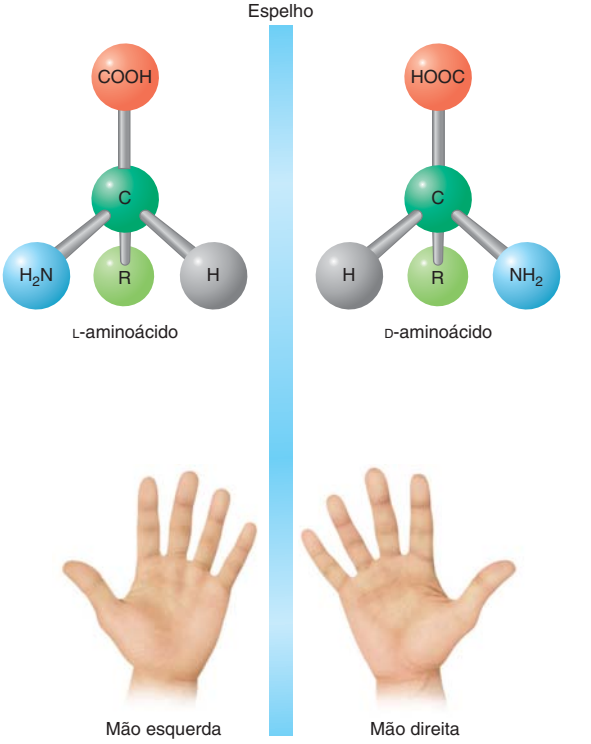
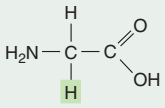
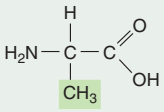
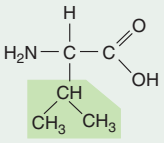
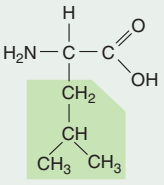
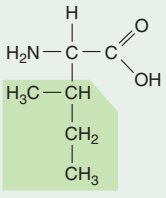
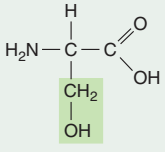
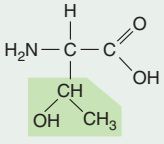
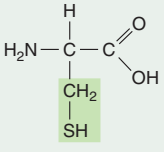
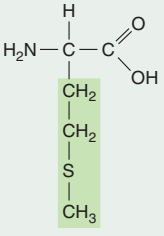
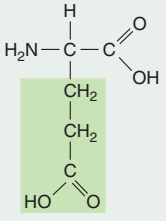
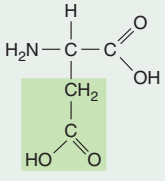
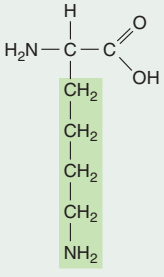
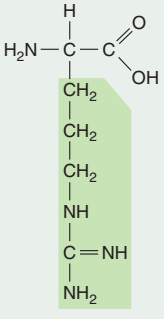
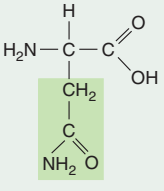
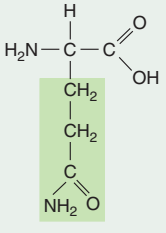
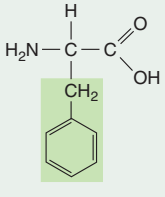
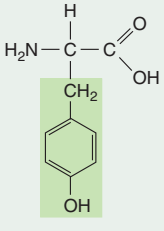
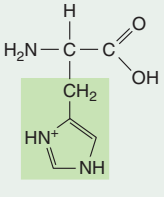
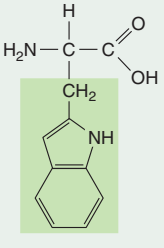
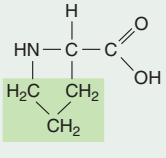


Figura 2.13 Os isômeros L e D de um aminoácido, mostrados como modelos tridimensionais de esferas e hastes. Os dois isômeros, assim como as mãos esquerda e direita, são imagens espelhadas um do outro e não podem ser sobrepostos. (Tente!)

P Qual isômero é encontrado sempre nas proteínas?

Tabela 2.5 Os 20 aminoácidos encontrados nas proteínas*

Glicina (Gli)	Alanina (Ala)	Valina (Val)	Leucina (Leu)	Isoleucina (Ile)
				
Átomo de hidrogênio	Cadeia linear	Cadeia ramificada	Cadeia ramificada	Cadeia ramificada
Serina (Ser)	**Treonina (Tre)**	**Cisteína (Cis)**	**Metionina (Met)**	**Ácido glutâmico (Glu)**
				
Grupo hidroxila (—OH)	Grupo hidroxila (—OH)	Grupo contendo enxofre (—SH)	Grupo tioéter (SC)	Grupo carboxila adicional (—COOH), ácido
Ácido aspártico (Asp)	**Lisina (Lis)**	**Arginina (Arg)**	**Asparagina(Asn)**	**Glutamina (Gln)**
				
Grupo carboxila adicional (—COOH), ácido	Grupo amina adicional ($—NH_2$), básico	Grupo amina adicional ($—NH_2$), básico	Grupo amina adicional ($—NH_2$), básico	Grupo amina adicional ($—NH_2$), básico
Fenilalanina (Fen)	**Tirosina (Tir)**	**Histidina (His)**	**Triptofano (Trp)**	**Prolina (Pro)**
				
Cíclico	Cíclico	Heterocíclico	Heterocíclico	Heterocíclico

*São apresentados os nomes dos aminoácidos, incluindo a abreviação de três letras em parênteses (acima), suas fórmulas estruturais (centro), e seus grupos R característicos (em verde). Observe que a cisteína e a metionina são os únicos aminoácidos que contêm enxofre.

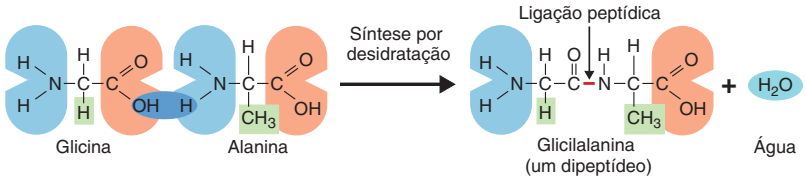


Figura 2.14 Formação da ligação peptídica por síntese por desidratação. Os aminoácidos glicina e alanina se combinam para formar um dipeptídeo. A nova ligação entre o átomo de carbono da glicina e o átomo de nitrogênio da alanina é chamada de ligação peptídica.

P Como os aminoácidos são relacionados com as proteínas?

nio do grupo amina de outro (—NH_2) (**Figura 2.14**). As ligações entre os aminoácidos são chamadas de **ligações peptídicas**. Para cada ligação peptídica formada entre dois aminoácidos, uma molécula de água é liberada; assim, ligações peptídicas são formadas por meio de síntese por desidratação. O composto resultante na Figura 2.14 é chamado de *dipeptídeo,* uma vez que consiste em dois aminoácidos unidos por uma ligação peptídica. Ao se adicionar outro aminoácido a um dipeptídeo, forma-se um *tripeptídeo*. Mais adições de aminoácidos produzem uma molécula em cadeia longa, chamada de *peptídeo* (4–9 aminoácidos) ou *polipeptídeo* (10 a 2 mil ou mais aminoácidos).

Níveis de estrutura das proteínas

As proteínas variam significativamente em sua estrutura. Diferentes proteínas têm diferentes arquiteturas e diferentes conformações tridimensionais. Essa variação na estrutura está diretamente relacionada às suas diversas funções.

Quando a célula produz uma proteína, a cadeia polipeptídica se dobra de forma espontânea para assumir certa conformação. Uma razão para o polipeptídeo se dobrar é que certas partes de uma proteína são atraídas pela água e outras partes são repelidas por ela. Em praticamente todos os casos, a função de uma proteína depende da sua capacidade de reconhecer e se ligar a alguma outra molécula. Por exemplo, uma enzima liga-se especificamente a seu substrato. Uma proteína hormonal se liga a um receptor em uma célula cuja função ela alterará. Um anticorpo se liga a um antígeno (substância estranha) que invadiu o corpo. A conformação única de cada proteína permite que ela interaja com outra molécula específica, de modo a realizar funções específicas.

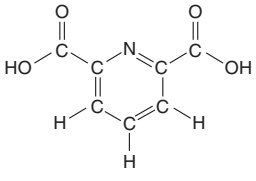
As proteínas são descritas em termos de quatro níveis de organização: primário, secundário, terciário e quaternário. A *estrutura primária* é a sequência única na qual os aminoácidos são unidos para formar uma cadeia polipeptídica (**Figura 2.15a**). Essa sequência é determinada geneticamente. Alterações na sequência podem ter efeitos metabólicos profundos. Por exemplo, um único aminoácido incorreto em uma proteína do sangue pode produzir a deformação da estrutura da hemoglobina, característica da anemia falciforme. Contudo, as proteínas não existem somente como cadeias longas e lineares. Cada cadeia polipeptídica se dobra e se curva em formas específicas, em uma estrutura relativamente compacta, com uma conformação tridimensional característica.

A *estrutura secundária* de uma proteína é a torção ou dobramento localizado e repetitivo da cadeia polipeptídica. Esse aspecto da conformação da proteína resulta de ligações de hidrogênio que unem os átomos das ligações peptídicas em diferentes localizações ao longo da cadeia polipeptídica. Os dois tipos de estruturas secundárias são espirais em sentido horário, chamadas de *hélices*, e as folhas pregueadas, que se formam a partir de porções aproximadamente paralelas da cadeia (Figura 2.15b). Ambas as estruturas são unidas por ligações de hidrogênio entre os átomos de oxigênio ou nitrogênio que fazem parte do esqueleto polipeptídico.

A *estrutura terciária* se refere à estrutura tridimensional global de uma cadeia polipeptídica (Figura 2.15c). O dobramento não é repetitivo ou previsível, como em uma estrutura secundária. Enquanto a estrutura secundária envolve ligações de hidrogênio entre os átomos dos grupos amino e carboxila envolvidos nas ligações peptídicas, a estrutura terciária envolve diversas interações entre vários grupos laterais de aminoácidos na cadeia polipeptídica. Por exemplo, os aminoácidos com grupos laterais apolares (hidrofóbicos) geralmente interagem no centro da proteína, longe do contato com a água. Essa *interação hidro-*

Caso clínico

Os fagócitos do hospedeiro não podem digerir facilmente as formas D dos aminoácidos, como o ácido-D-glutâmico encontrado nas cápsulas de *B. anthracis*. Portanto, uma infecção pode se desenvolver. A menção dos investigadores do CDC às carcaças de animais estimularam a memória de DeeAnn. Jonathan toca tambores da África Ocidental, chamados de *djembe*; a pele dos tambores é feita do couro seco de cabras, importado da África Ocidental. Embora a maioria desses couros seja legalmente importada, algumas dessas peles acabam entrando no país sem controle algum. É possível que o couro nos tambores de Jonathan tenha sido importado ilegalmente e, portanto, tenha escapado da inspeção pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. Para se produzir um tambor *djembe*, o couro é embebido em água, esticado sobre a estrutura do tambor e, em seguida, raspado e lixado. O ato de raspar e lixar gera uma grande quantidade de pó em aerossol, à medida que o couro seca. Em alguns casos, esse pó contém endósporos de *B. anthracis*, que contêm ácido dipicolínico.



Qual é o grupo funcional encontrado no ácido dipicolínico? Ver figura acima.

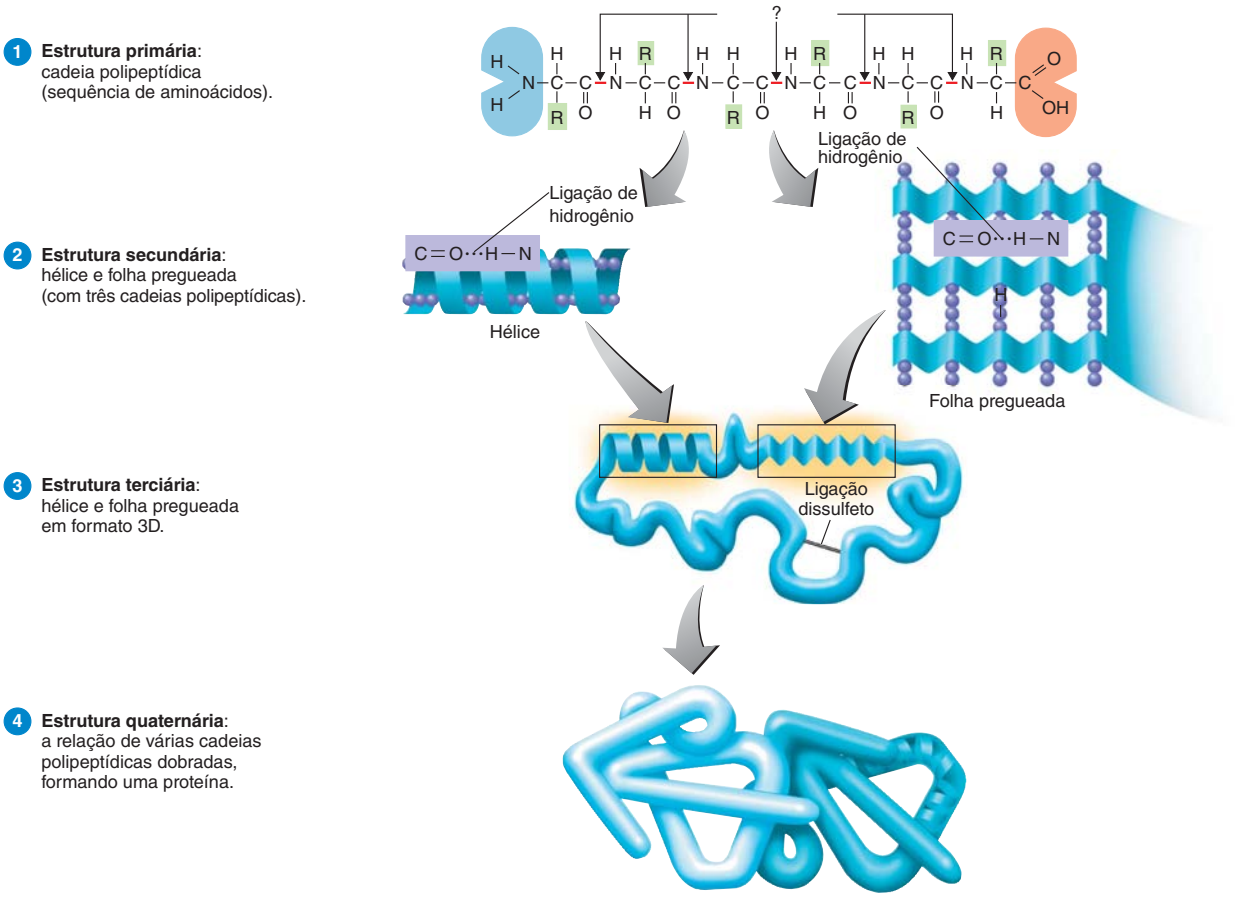


Figura 2.15 Estrutura das proteínas. 1 Estrutura primária, a sequência de aminoácidos. 2 Estruturas secundárias: hélice e folha pregueada. 3 Estrutura terciária, o dobramento tridimensional global de uma cadeia polipeptídica. 4 Estrutura quaternária, as relações entre várias cadeias polipeptídicas que compõem a proteína. Aqui, é mostrada a estrutura quaternária de uma proteína hipotética composta por duas cadeias polipeptídicas.

P Qual é a propriedade que permite à proteína realizar funções específicas?

fóbica contribui para a estrutura terciária. As ligações de hidrogênio entre os grupos laterais e as ligações iônicas entre grupos laterais de carga oposta também contribuem para a estrutura terciária. As proteínas que contêm o aminoácido cisteína formam ligações covalentes fortes, chamadas de *ligações dissulfeto*. Essas ligações se formam quando duas moléculas de cisteína são unidas pelo dobramento da proteína. As moléculas de cisteína contêm grupos sulfidrila (—SH), e o enxofre de uma molécula de cisteína se liga ao enxofre de outra, formando (pela remoção de átomos de hidrogênio) uma ligação dissulfeto (S—S) que mantêm partes da proteína unidas.

Algumas proteínas têm *estrutura quaternária*, que consiste em uma agregação de duas ou mais cadeias polipeptídicas (subunidades), que operam como uma unidade funcional única. A Figura 2.15d mostra uma proteína hipotética consistindo em duas cadeias polipeptídicas. Mais comumente, as proteínas têm dois ou mais tipos de subunidades polipeptídicas. As ligações que mantêm a estrutura quaternária são basicamente as mesmas que mantêm a estrutura terciária. A forma geral de uma proteína pode ser globular (compacta e quase esférica) ou fibrosa (em forma de fio).

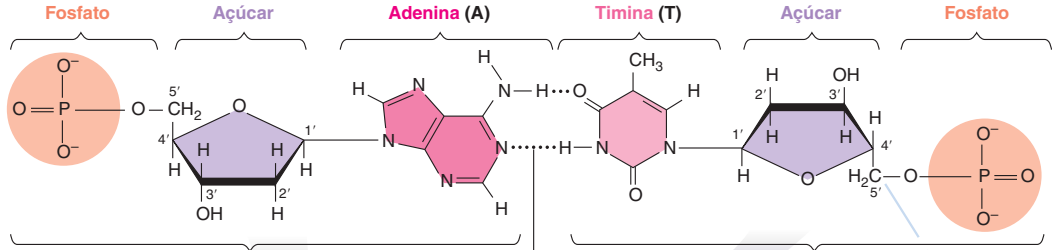
Se uma proteína se encontra em um ambiente hostil em termos de temperatura, pH ou concentrações de sal, ela pode desenrolar-se e perder a sua forma característica. Esse processo é chamado de **desnaturação** (ver Figura 5.6, p. 115). Como resultado da desnaturação, a proteína não é mais funcional. Esse processo será discutido mais detalhadamente no Capítulo 5, em relação à desnaturação das enzimas.

As proteínas que discutimos são *proteínas simples,* que contêm apenas aminoácidos. As *proteínas conjugadas* são combinações de aminoácidos com outros componentes orgânicos ou inorgânicos. As proteínas conjugadas são denominadas de acordo com seu componente não aminoácido. Portanto, as glicoproteínas contêm açúcares, as nucleoproteínas contêm ácidos nucleicos, as metaloproteínas contêm átomos de metal, as lipoproteínas contêm lipídeos e as fosfoproteínas contêm grupos fosfato. As fosfoproteínas são importantes reguladores de atividades nas células eucarióticas. A síntese bacteriana das

FIGURA DE BASE 2.16

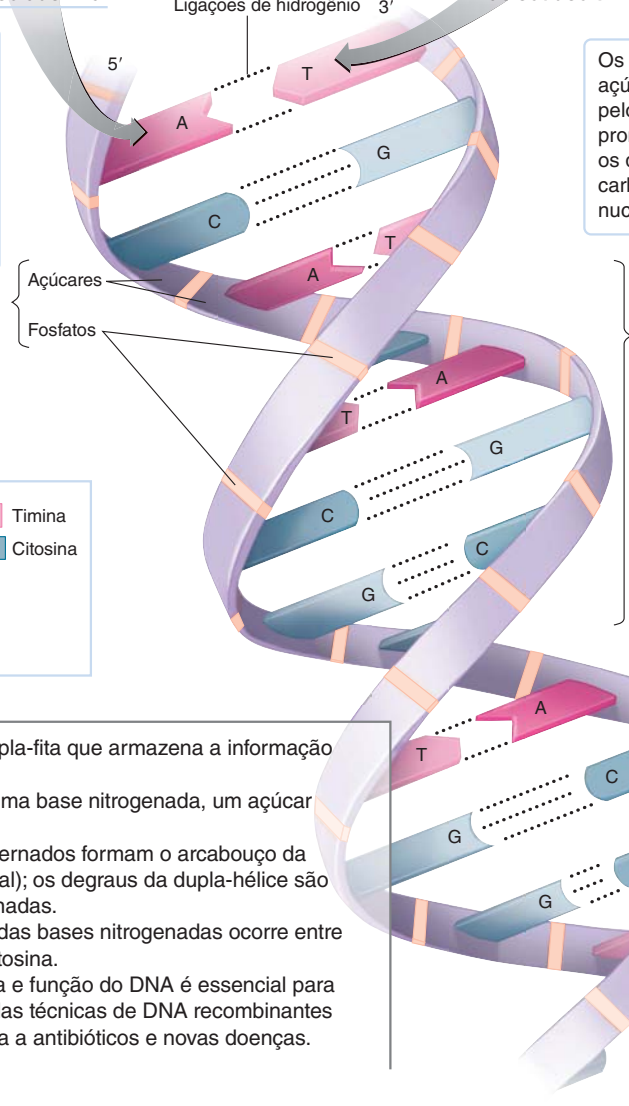
Estrutura do DNA

Adenina e timina (bem como citosina e guanina, não apresentadas aqui) são bases nitrogenadas, ou nucleobases.



Nucleotídeos individuais do DNA são compostos por uma molécula de açúcar desoxirribose covalentemente ligada a um grupo fosfato no carbono 5′, e a uma base nitrogenada no carbono 1′. Os dois nucleotídeos apresentados aqui são mantidos unidos por ligações de hidrogênio.

Os átomos de carbono nos açúcares são identificados pelo marcador ′(p. ex., 5′, pronuncia-se "5-linha"). Isso os diferencia dos átomos de carbono presentes nas nucleobases, como na timina.



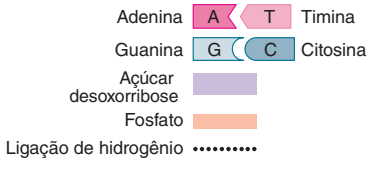
Arcabouço açúcar-fosfato

O arcabouço açúcar-fosfato de uma fita se encontra invertido, ou de forma antiparalela, em relação ao arcabouço da outra fita.

Dupla-hélice de DNA

A dupla-hélice do DNA, em forma de escada, é composta de muitos pares de bases de nucleotídeos, que formam os degraus; e a combinação repetitiva de açúcar-fosfato forma o arcabouço.

Legenda



CONCEITOS-CHAVE

- O DNA é uma molécula de dupla-fita que armazena a informação genética em todas as células.
- Um nucleotídeo consiste em uma base nitrogenada, um açúcar pentose e um grupo fosfato.
- Grupos de açúcar e fosfato alternados formam o arcabouço da dupla-hélice (escada em espiral); os degraus da dupla-hélice são formados pelas bases nitrogenadas.
- O pareamento complementar das bases nitrogenadas ocorre entre adenina e timina; guanina e citosina.
- Familiarizar-se com a estrutura e função do DNA é essencial para a compreensão da genética, das técnicas de DNA recombinantes e da emergência da resistência a antibióticos e novas doenças.

fosfoproteínas pode ser importante para a sobrevivência de bactérias como a *Legionella pneumophila*, que cresce dentro das células hospedeiras.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais os dois grupos funcionais presentes em todos os aminoácidos? **2-10**

Ácidos nucleicos

Em 1944, três microbiologistas estadunidenses – Oswald Avery, Colin MacLeod e Maclyn McCarty – descobriram que uma substância chamada de **ácido desoxirribonucleico (DNA)** é a substância da qual os genes são feitos. Nove anos mais tarde, James Watson e Francis Crick, trabalhando com modelos moleculares e informações obtidas por análise com raios X, fornecidas por Maurice Wilkins e Rosalind Franklin, identificaram a estrutura física do DNA. Além disso, Crick sugeriu um mecanismo para a replicação do DNA e como ele atua como material hereditário. O DNA e outra substância, chamada de **ácido ribonucleico (RNA)**, são denominados de **ácidos nucleicos**, uma vez que foram primeiramente descobertos no núcleo das células. Assim como os aminoácidos são as unidades estruturais das proteínas, os nucleotídeos são as unidades estruturais dos ácidos nucleicos.

Cada **nucleotídeo** tem três partes: a base nitrogenada, uma pentose (açúcar de cinco carbonos), denominada **desoxirribose** ou **ribose**, e um grupo fosfato (ácido fosfórico). As bases nitrogenadas são compostos cíclicos feitos de átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. As bases são denominadas adenina (A), timina (T), citosina (C), guanina (G) e uracila (U). A e G são estruturas de anel duplo, chamadas de **purinas**, ao passo que T, C e U são estruturas que apresentam um único anel, denominas **pirimidinas**.

Os nucleotídeos são denominados de acordo com sua base nitrogenada. Portanto, um nucleotídeo contendo timina é um *nucleotídeo timina*, um contendo adenina é um *nucleotídeo adenina*, e assim por diante. O termo **nucleosídeo** se refere a uma combinação de purina ou pirimidina mais um açúcar pentose; ele não contém um grupo fosfato.

DNA

De acordo com o modelo proposto por Watson e Crick, a molécula de DNA consiste em duas cadeias longas enoveladas uma em torno da outra para formar uma **dupla-hélice** (**Figura 2.16**). A dupla-hélice parece, assim, uma escada em espiral, e cada corrimão é composto de inúmeros nucleotídeos.

Cada fita de DNA que compõe a dupla-hélice possui um "esqueleto" constituido de açúcar desoxirribose e de grupos fosfato alternados. A desoxirribose de um nucleotídeo está unida ao grupo fosfato do seguinte. (Ver Figura 8.3, p. 207, para analisar como os nucleotídeos são unidos.) As bases nitrogenadas compõem os degraus da escada. Observe que a purina A é sempre pareada com a pirimidina T, e que a purina G é sempre pareada com a pirimidina C. As bases são mantidas juntas por

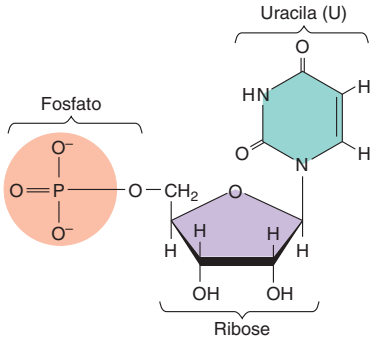


Figura 2.17 Nucleotídeo uracila do RNA.

P Como o DNA e o RNA são similares estruturalmente?

ligações de hidrogênio; A e T são unidas por duas ligações de hidrogênio, e G e C são unidas por três. O DNA não contém uracila (U).

A ordem em que os pares de bases nitrogenadas ocorrem ao longo do esqueleto é extremamente específica e, de fato, contém as instruções genéticas para o organismo. Os nucleotídeos formam os genes, e uma única molécula de DNA pode conter milhares de genes. Os genes determinam todas as características hereditárias e controlam todas as atividades que ocorrem dentro da célula.

Uma consequência importante do pareamento de bases nitrogenadas consiste no fato de que se a sequência de bases de uma fita é conhecida, então a sequência da outra fita também é conhecida. Por exemplo, se uma fita possui a sequência . . . ATGC. . . , a outra terá a sequência . . . TACG . . . . Tendo em vista que a sequência de bases de uma fita é determinada tomando-se como base a sequência de bases da outra, as bases são ditas *complementares*. A transferência real de informação se torna possível devido à estrutura única do DNA, e será discutida posteriormente, no Capítulo 8.

RNA

O RNA, o segundo tipo principal de ácido nucleico, difere-se do DNA em vários aspectos. Enquanto o DNA é uma dupla-fita, o RNA normalmente é uma fita simples. O açúcar de cinco carbonos do nucleotídeo RNA é a ribose, que tem um átomo de oxigênio a mais que a desoxirribose. Além disso, uma das bases do RNA é a uracila (U), em vez da timina (**Figura 2.17**). As outras três bases (A, G, C) são as mesmas do DNA. Três tipos principais de RNA foram identificados nas células. São eles o **RNA mensageiro** (**mRNA**), **o RNA ribossomal** (**rRNA**), e o **RNA de transferência** (**tRNA**), cada um dos quais possui um papel específico na síntese proteica (ver Capítulo 8).

Uma comparação entre DNA e RNA é apresentada na **Tabela 2.6**.

TESTE SEU CONHECIMENTO

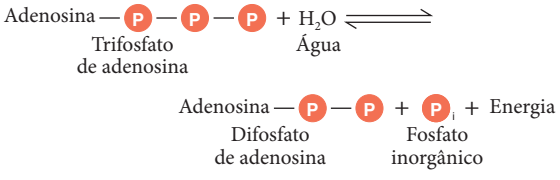
- De que forma o DNA e o RNA se diferem? **2-11**

Tabela 2.6 Comparação entre DNA e RNA

Arcabouço	DNA	RNA
Fitas	Dupla-fita nas células e na maioria dos vírus de DNA, formando a dupla-hélice; fita simples em alguns vírus (parvovírus).	Fita simples nas células e na maioria dos vírus de RNA; dupla-fita em alguns vírus (reovírus).
Composição	O açúcar é a desoxirribose. As bases nitrogenadas são citosina (C), guanina (G), adenina (A) e timina (T).	O açúcar é a ribose. As bases nitrogenadas são citosina (C), guanina (G), adenina (A) e uracila (U).
Função	Determina todas as características hereditárias.	Síntese de proteínas.

Trifosfato de adenosina (ATP)

O **trifosfato de adenosina** (**ATP**), a principal molécula transportadora de energia de todas as células, é indispensável para a vida celular. Ele armazena a energia química liberada por algumas reações químicas e fornece energia para reações que requerem energia. O ATP consiste em uma unidade de adenosina, composta por adenina e ribose, com três grupos fosfatos (P) ligados (Figura 2.18). Em outras palavras, é um nucleotídeo adenina (também chamado de monofosfato de adenosina, ou AMP) com dois grupos fosfato extras. O ATP também é chamado de molécula de alta energia, pois libera uma grande quantidade de energia utilizável quando o terceiro grupo fosfato é hidrolisado para se tornar **difosfato de adenosina** (**ADP**). Essa reação pode ser representada da seguinte forma:



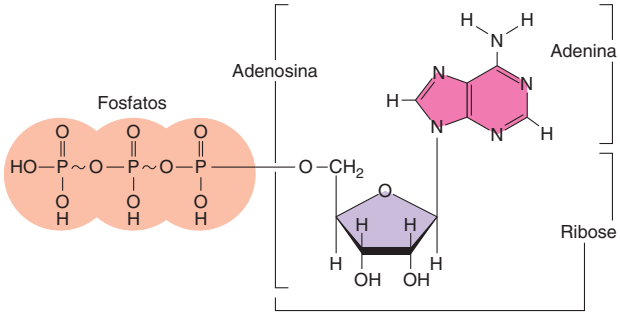


Figura 2.18 A estrutura do ATP. As ligações fosfato ricas em energia são indicadas por linhas onduladas. Quando o ATP se degrada em ADP e fosfato inorgânico, uma grande quantidade de energia é liberada para uso em outras reações químicas.

P De que forma o ATP é similar a um nucleotídeo no RNA? E no DNA?

O suprimento de ATP da célula em qualquer momento é limitado. Sempre que o suprimento necessita de reposição, a reação ocorre na direção inversa; a adição de um grupo fosfato ao ADP e a entrada de energia produzem mais ATP. A energia necessária para unir o grupo fosfato terminal ao ADP é fornecida pelas várias reações de oxidação da célula, particularmente pela oxidação da glicose. O ATP pode ser produzido em qualquer célula, onde sua energia potencial é liberada quando necessária.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual destes compostos pode fornecer mais energia a uma célula: ATP ou ADP? Explique. **2-12**

Resolução do caso clínico

O grupo funcional encontrado no ácido dipicolínico é a carboxila. A infecção por *B. anthracis* é contraída por contato, ingestão ou inalação dos endósporos. No caso de Jonathan, o processo de esticar, raspar e lixar o couro de cabra gerou partículas que se depositaram na pele do tambor e em qualquer fissura circundante. Os endósporos de *B. anthracis* ficavam suspensos no ar, ou tornavam-se aerossóis, todas as vezes que Jonathan batia no tambor. Ele se recuperou completamente e de agora em diante se certifica de que todas as partes de qualquer tambor que ele venha a adquirir tenham sido legalmente importadas.

25 40 42 46

Resumo para estudo

Introdução (p. 24)

1. A ciência da interação entre os átomos e as moléculas é chamada de química.
2. As atividades metabólicas dos microrganismos envolvem reações químicas complexas.
3. Os microrganismos quebram os nutrientes para obter energia e produzir novas células.

A estrutura dos átomos (pp. 25-26)

1. Os átomos são as menores unidades de um elemento químico que apresentam as propriedades do elemento.
2. Os átomos consistem em um núcleo, que contém prótons e nêutrons, e de elétrons, que movem-se ao redor do núcleo.
3. O número atômico é o número de prótons no núcleo; o número total de prótons e nêutrons é o peso atômico.

Elementos químicos (pp. 25-26)

4. Os átomos com o mesmo número de prótons e o mesmo comportamento químico são classificados como o mesmo elemento químico.
5. Os elementos químicos são designados por abreviações, denominadas símbolos químicos.
6. Em geral, por volta de 26 elementos são encontrados nas células vivas.
7. Os átomos que têm o mesmo número atômico (são do mesmo elemento), mas pesos atômicos diferentes são chamados de isótopos.

Configurações eletrônicas (p. 26)

8. Em um átomo, os elétrons são distribuídos ao redor do núcleo em camadas eletrônicas.
9. Cada camada pode manter um número máximo característico de elétrons.
10. As propriedades químicas de um átomo são, em grande parte, o resultado do número de elétrons na sua camada mais externa.

Como os átomos formam moléculas: ligações químicas (pp. 27-30)

1. As moléculas são compostas por dois ou mais átomos; as moléculas consistindo em pelo menos dois tipos diferentes de átomos são chamadas de compostos.
2. Os átomos formam moléculas para preencher suas camadas eletrônicas mais externas.
3. As forças atrativas que unem dois átomos são chamadas de ligações químicas.
4. A capacidade de combinação de um átomo – o número de ligações químicas que o átomo pode formar com outros átomos – é sua valência.

Ligações iônicas (p. 27)

5. Um átomo ou um grupo de átomos carregados positiva ou negativamente é chamado de íon.
6. Uma atração química entre íons de carga oposta é chamada de ligação iônica.
7. Para formar uma ligação iônica, um íon é um doador de elétrons, e o outro íon é um aceptor de elétrons.

Ligações covalentes (pp. 27-28)

8. Em uma ligação covalente, os átomos compartilham pares de elétrons.
9. As ligações covalentes são mais fortes do que as ligações iônicas e são muito mais comuns nas moléculas orgânicas.

Ligações de hidrogênio (pp. 28-29)

10. Uma ligação de hidrogênio existe quando um átomo de hidrogênio ligado covalentemente a um átomo de oxigênio ou nitrogênio é atraído por outro átomo de oxigênio ou nitrogênio.
11. As ligações de hidrogênio formam ligações fracas entre diferentes moléculas ou partes de uma mesma molécula grande.

Peso molecular e mol (pp. 29-30)

12. O peso molecular é a soma dos pesos atômicos de todos os átomos em uma molécula.
13. Um mol de um átomo, íon ou molécula é igual ao seu peso atômico ou molecular expresso em gramas.

Reações químicas (pp. 30-31)

1. As reações químicas são a formação ou a quebra de ligações químicas entre os átomos.
2. Uma mudança de energia ocorre durante as reações químicas.
3. As reações endergônicas requerem mais energia do que liberam; as reações exergônicas liberam mais energia.
4. Em uma reação de síntese, átomos, íons ou moléculas são combinados para formar uma molécula maior.
5. Em uma reação de decomposição, uma molécula maior é quebrada em suas moléculas, íons ou átomos componentes.
6. Em uma reação de troca, duas moléculas são decompostas, e suas subunidades são utilizadas para sintetizar duas novas moléculas.
7. Os produtos de reações reversíveis podem ser facilmente revertidos para formar os reagentes originais.

Moléculas de importância biológica (pp. 31-46)

Compostos inorgânicos (pp. 32-34)

1. Os compostos inorgânicos normalmente são moléculas pequenas ligadas ionicamente.

Água (p. 32)

2. A água é a substância mais abundante nas células.
3. Como a água é uma molécula polar, ela é um excelente solvente.
4. A água é um reagente em muitas reações de decomposição da digestão.
5. A água é um excelente tampão de temperatura.

Ácidos, bases e sais (pp. 32-33)

6. Um ácido se dissocia em H e ânions.
7. Uma base se dissocia em OH^- e cátions.
8. Um sal se dissocia em íons negativos e positivos, nenhum dos quais é H^+ ou OH^-.

Equilíbrio ácido-base: o conceito de pH (pp. 33-34)

9. O termo *pH* se refere à concentração de H^+ em uma solução.
10. Uma solução de pH 7 é neutra; um pH abaixo de 7 indica acidez; um pH acima de 7 indica alcalinidade.

11. O pH dentro de uma célula e em meio de cultura pode ser estabilizado com tampões de pH.

Compostos orgânicos (pp. 34-46)

1. Os compostos orgânicos sempre contêm carbono e hidrogênio.
2. Os átomos de carbono formam até quatro ligações com outros átomos.
3. Os compostos orgânicos são em sua maior parte, ou inteiramente, ligados covalentemente.

Estrutura e química (pp. 34-36)

4. Uma cadeia de átomos de carbono forma um esqueleto de carbono.
5. Os grupos funcionais dos átomos são responsáveis pela maioria das propriedades das moléculas orgânicas.
6. A letra *R* pode ser utilizada para indicar a parte restante de uma molécula orgânica.
7. Classes de moléculas frequentemente encontradas são os R—OH (alcoóis) e os R—COOH (ácidos orgânicos).
8. As moléculas orgânicas pequenas podem se combinar para formar moléculas muito grandes, chamadas de macromoléculas.
9. Os monômeros normalmente se unem por síntese por desidratação, ou reações de condensação, que formam água e um polímero.
10. As moléculas orgânicas podem ser quebradas por hidrólise, uma reação que envolve a separação das moléculas de água.

Carboidratos (pp. 36-37)

11. Os carboidratos são compostos consistindo em átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio, com hidrogênio e oxigênio em uma relação de 2:1.
12. Os monossacarídeos contêm de 3 e 7 átomos de carbono.
13. Isômeros são duas moléculas que apresentam a mesma fórmula química, porém apresentam estruturas e propriedades diferentes – por exemplo, glicose ($C_6H_{12}O_6$) e frutose ($C_6H_{12}O_6$).
14. Os monossacarídeos podem formar dissacarídeos e polissacarídeos por síntese por desidratação.

Lipídeos (pp. 37-39)

15. Os lipídeos são um grupo de compostos variados que se distinguem por sua insolubilidade em água.
16. Os lipídeos simples (gorduras) consistem em uma molécula de glicerol e três moléculas de ácidos graxos.
17. Um lipídeo saturado não tem ligações duplas entre os átomos de carbono nos ácidos graxos; um lipídeo insaturado tem uma ou mais ligações duplas. Os lipídeos saturados têm um ponto de fusão maior que os lipídeos insaturados.
18. Os fosfolipídeos são lipídeos complexos consistindo em glicerol, dois ácidos graxos e um grupo fosfato.
19. Os esteroides têm estruturas de anel de carbono; os esteróis têm um grupo funcional hidroxila.

Proteínas (pp. 39-45)

20. Os aminoácidos são os blocos de construção das proteínas.
21. Os aminoácidos consistem em carbono, hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e, algumas vezes, enxofre.
22. Vinte aminoácidos ocorrem naturalmente nas proteínas.
23. Ao unirem os aminoácidos, as ligações peptídicas (formadas por síntese por desidratação) permitem a formação das cadeias polipeptídicas.
24. As proteínas têm quatro níveis de estrutura: primária (sequência de aminoácidos), secundária (hélices e folhas pregueadas), terciária (estrutura tridimensional geral de um polipeptídeo) e quaternária (duas ou mais cadeias polipeptídicas).
25. Proteínas conjugadas consistem em aminoácidos combinados a compostos inorgânicos ou orgânicos.

Ácidos nucleicos (pp. 45–46)

26. Os ácidos nucleicos – DNA e RNA – são macromoléculas consistindo em nucleotídeos repetidos.
27. Um nucleotídeo é composto por uma pentose, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. Um nucleosídeo é composto por uma pentose e uma base nitrogenada.
28. O nucleotídeo DNA consiste em desoxirribose (uma pentose) e uma das seguintes bases nitrogenadas: timina ou citosina (pirimidinas) ou adenina ou guanina (purinas).
29. O DNA consiste em duas fitas de nucleotídeos enroladas em uma dupla-hélice. As fitas são unidas por ligações de hidrogênio entre os nucleotídeos purina e pirimidina: AT e GC.
30. Os genes consistem em sequências de nucleotídeos.
31. Um nucleotídeo RNA consiste em uma ribose (uma pentose) e uma das seguintes bases nitrogenadas: citosina, guanina, adenina ou uracila.

Trifosfato de adenosina (ATP) (p. 46)

32. O ATP armazena energia química para várias atividades celulares.
33. Quando a ligação do grupo fosfato terminal do ATP é hidrolisada, a energia é liberada.
34. A energia das reações de oxidação é utilizada para regenerar ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico.

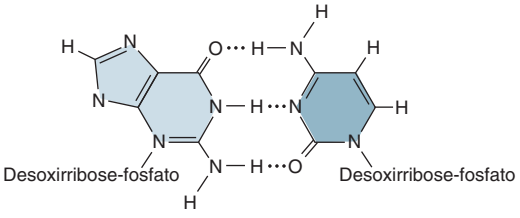
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. O que é um elemento químico?
2. DESENHE Esquematize a configuração eletrônica de um átomo de carbono.
3. Que tipo de ligação une os seguintes átomos?
   a. Li^+ e Cl^- no LiCl.
   b. Os átomos de carbono e oxigênio no metanol.
   c. Os átomos de oxigênio no O_2.
   d. Um átomo de hidrogênio de um nucleotídeo com um átomo de nitrogênio ou oxigênio de outro nucleotídeo em:

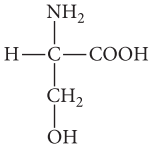


Guanina Citosina

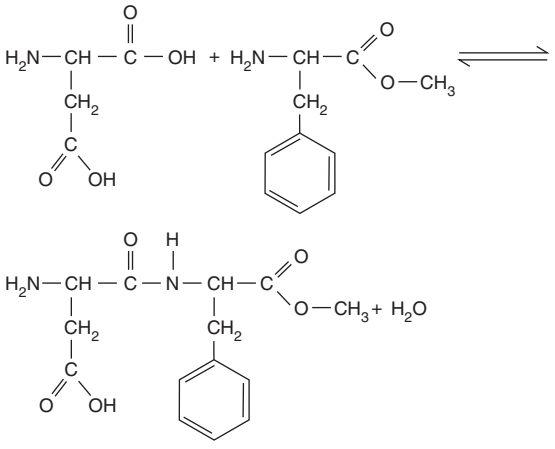
4. Classifique os seguintes tipos de reações químicas:
   a. glicose + frutose → sacarose
   b. lactose → glicose + galactose
   c. $NH_4Cl + H_2O \rightarrow NH_4OH + HCl$
   d. ATP $\rightleftharpoons$ ADP + P_i
5. As bactérias utilizam a enzima urease para obter nitrogênio em uma forma que elas possam utilizar na reação seguinte:

$$\underset{\text{Ureia}}{CO(NH_2)_2} + H_2O \rightarrow \underset{\text{Amônia}}{2NH_3} + \underset{\text{Dióxido de carbono}}{CO_2}$$

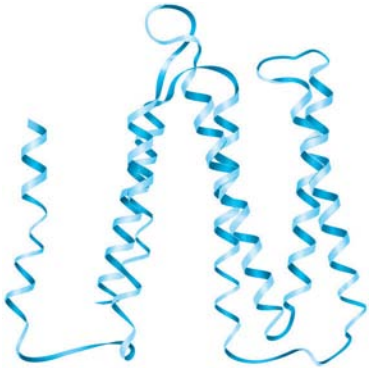
   Para que serve a enzima nessa reação? Que tipo de reação é essa?
6. Classifique os seguintes compostos como subunidades de um carboidrato, lipídeo, proteína ou ácido nucleico.
   a. $CH3—(CH_2)_7—CH{=}CH—(CH_2)_7—COOH$
   Ácido oleico

   b. 
   Serina

   c. $C_6H_{12}O_6$
   d. Nucleotídeo timina
7. DESENHE O adoçante artificial aspartame, ou NutraSweet, é feito ao se juntar o ácido aspártico com a fenilalanina metilada, conforme mostrado abaixo:



   a. Que tipos de moléculas são o ácido aspártico e a fenilalanina?
   b. Em que direção ocorre a reação de hidrólise (da esquerda para a direita ou da direita para a esquerda)?
   c. Faça um círculo nos átomos envolvidos na formação da água.
   d. Identifique a ligação peptídica.
8. DESENHE O seguinte diagrama mostra a proteína bacteriorrodopsina. Indique as regiões de estrutura primária, secundária e terciária. Esta proteína tem uma estrutura quaternária?



9. DESENHE Desenhe um lipídeo simples e mostre como ele poderia ser modificado para um fosfolipídeo.
10. NOMEIE Qual tipo de microrganismo possui uma parede celular de quitina, um DNA circundado por um núcleo, e ergosterol em sua membrana plasmática?

Múltipla escolha

Os radioisótopos são frequentemente usados para marcar moléculas em uma célula. O destino dos átomos e moléculas em uma célula pode ser então acompanhado. Esse método é a base das questões 1 a 3.

1. Suponha que bactérias *E. coli* estejam crescendo em um meio nutriente contendo o radioisótopo ^{16}N. Após um período de 48 horas de incubação, os isótopos ^{16}N mais prováveis de serem encontrados nas moléculas de *E. coli* são:
   a. carboidratos.
   b. lipídeos.
   c. proteínas.
   d. água.
   e. nenhuma das alternativas.
2. Se bactérias *Pseudomonas* são supridas com citosina marcada radioativamente, após um período de incubação de 24 horas, em qual substância da célula a maioria dessa citosina deveria ser encontrada:
   a. carboidratos.
   b. DNA.
   c. lipídeos.
   d. água.
   e. proteínas.
3. Se bactérias *E. coli* estivessem crescendo em um meio contendo o isótopo radioativo ^{32}P, o ^{32}P seria encontrado em todas as moléculas seguintes da célula, *exceto* em
   a. ATP.
   b. carboidratos.
   c. DNA.
   d. membrana plasmática.
   e. nenhuma das alternativas.
4. O pH ótimo da bactéria *Acidithiobacillus* (pH 3) é quantas vezes mais ácido do que o sangue (pH 7).
   a. 4
   b. 10
   c. 100
   d. 1.000
   e. 10.000
5. Qual é a melhor definição de ATP?
   a. molécula armazenada para uso nutricional.
   b. molécula que fornece energia para a realização de trabalho.
   c. molécula armazenada para ser utilizada como reserva energética.
   d. molécula utilizada como fonte de fosfato.
6. Qual das seguintes é uma molécula orgânica?
   a. H_2O (água)
   b. O_2 (oxigênio)
   c. $C_{12}H2_9SO_3$ (isopor)
   d. FeO (óxido de ferro)
   e. $F_2C{=}CF_2$ (Teflon)

Classifique as moléculas mostradas nas questões 7 a 10 como ácido, base ou sal. Os produtos de dissociação das moléculas são mostrados para ajudá-lo.

7. $HNO_3 \rightarrow H^+ + NO_3^-$
8. $H_2SO_4 \rightarrow 2H^+ + SO_4^{2-}$
9. $NaOH \rightarrow NA^+ + OH^-$
10. $MgSO_4 \rightarrow Mg^{2+} + SO_4^{2-}$

a. ácido
b. base
c. sal

Análise

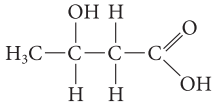
1. Quando você sopra bolhas em um copo de água, as seguintes reações ocorrem:

$$H_2O + CO_2 \xrightarrow{A} H_2CO_3 \xrightarrow{B} H^+ + HCO_3^-$$

   a. Que tipo de reação é *A*?
   b. O que a reação *B* lhe diz sobre o tipo de molécula que H_2CO_3 é?
2. Quais são as características estruturais comuns das moléculas de ATP e DNA?
3. O que acontece com a quantidade relativa de lipídeos insaturados na membrana plasmática quando a *E. coli* cultivada em 25°C passa a ser cultivada em 37°C?
4. Girafas, cupins e coalas ingerem somente vegetais. Já que os animais não podem digerir celulose, como você supõe que esses animais conseguem se nutrir a partir das folhas e da madeira que eles ingerem?

Aplicações clínicas e avaliação

1. A bactéria *Ralstonia* produz poli-β-hidroxibutirato (PHB), que é utilizado na produção de plástico biodegradável. O PHB consiste em muitos dos monômeros mostrados a seguir. Que tipo de molécula é o PHB? Qual é a razão mais provável para uma célula armazenar essa molécula?



2. O *Thiobacillus ferrooxidans* foi responsável pela destruição de prédios no Oriente Médio ao causar alterações na terra. A pedra original, que continha carbonato de cálcio ($CaCO_3$) e pirita (FeS_2), expandiu, como resultado do metabolismo bacteriano, levando à formação de cristais de gipsita ($CaSO_4$). Como o *T. ferrooxidans* resultou na alteração de carbonato de cálcio para gipsita?
3. Bebês recém-nascidos são testados para fenilcetonúria (FCU), uma doença hereditária. Indivíduos que apresentam esta doença são carentes de uma enzima que converte a fenilalanina (fen) em tirosina; a acumulação resultante de fen pode causar deficiência intelectual, lesão cerebral e convulsões. O teste de Guthrie para FCU envolve a cultura de *Bacillus subtilis*, que requer fen para o seu crescimento. A bactéria é cultivada em um meio contendo uma gota de sangue do bebê.
   a. Qual tipo de composto químico é a fenilalanina?
   b. O que o "não crescimento" significa no teste de Guthrie?
   c. Por que os indivíduos com FCU devem evitar o adoçante aspartame?
4. O antibiótico anfotericina B causa vazamento nas células, combinando-se com esteróis da membrana plasmática. Você utilizaria anfotericina B contra uma infecção bacteriana? E contra uma infecção fúngica? Forneça uma razão pela qual a anfotericina B tem efeitos colaterais graves nos seres humanos.
5. Você pode sentir cheiro de enxofre quando ovos estão sendo fervidos. Quais aminoácidos você supõe estarem presentes no ovo?

Na clínica

Mike é um de seus habituais pacientes na clínica que atende moradores de rua, onde você atua como enfermeira(o) voluntária(o). Ele apresenta tosse severa e está bastante magro. Na última semana você enviou uma amostra de escarro de Mike para o laboratório e pediu que fossem realizadas uma coloração de Gram e uma coloração acidorresistente. Os resultados das colorações foram transcritos para o seu arquivo médico: que dizia "acidorresistente +."

Dica: leia a seção sobre coloração acidorresistente, na página 66.

3 Observando microrganismos no microscópio

Os microrganismos são pequenos demais para serem vistos a olho nu, devendo ser observados ao microscópio. A palavra *microscópio* é derivada da palavra latina *micro* (pequeno) e da palavra grega *skopos* (observar). Os microbiologistas modernos utilizam microscópios que produzem, com grande clareza, ampliações que são de dez a milhares de vezes maiores do que as da lente única de van Leeuwenhoek (ver Figura 1.2b, p. 7). Este capítulo descreve como funcionam os diferentes tipos de microscópios e por que um tipo pode ser utilizado preferencialmente a outro. A *Helicobacter pylori*, apresentada na fotografia, é uma bactéria de forma espiralada que foi primeiramente visualizada em estômagos de cadáveres, em 1886. A bactéria foi amplamente ignorada até que a capacidade de resolução dos microscópios fosse aprimorada. A análise microscópica dessa bactéria é descrita no Caso clínico.

Alguns micróbios são visualizados mais rapidamente do que outros, devido ao seu tamanho maior ou a características mais facilmente observáveis. Muitos micróbios, entretanto, devem ser submetidos a vários procedimentos de coloração até que suas paredes celulares, cápsulas e outras estruturas percam seu estado natural incolor. A última parte deste capítulo explica alguns dos métodos mais comumente utilizados na preparação de amostras para análises por meio de um microscópio óptico.

Você deve estar se perguntando como serão classificadas, contadas e medidas as amostras que serão estudadas. Para responder a essa pergunta, este capítulo inicia com uma discussão sobre como utilizar o sistema métrico para medir os micróbios.

A bactéria *Helicobacter pylori* causa úlceras em seres humanos.

Unidades de medida

OBJETIVO DO APRENDIZADO

3-1 Listar as unidades utilizadas na mensuração de microrganismos.

Quando medimos os microrganismos, utilizamos o sistema métrico. A principal vantagem do sistema métrico consiste no fato de as unidades relacionarem-se umas com as outras por fatores de 10. Assim, 1 metro (m) é igual a 10 decímetros (dm) ou a 100 centímetros (cm) ou a 1.000 milímetros (mm). As unidades do sistema de medida dos Estados Unidos não possuem a vantagem da fácil conversão por um único fator de 10. Por exemplo, 3 pés, ou 36 polegadas, são iguais a 1 jarda.

Os microrganismos são medidos em unidades ainda menores, como micrômetros e nanômetros. Um **micrômetro (μm)** é igual a 0,000001 m (10^{-6} m). O prefixo *micro* indica que a unidade seguinte a ele deve ser dividida por 1 milhão, ou 10^{6} (ver seção "Notação exponencial", no Apêndice B). Um **nanômetro (nm)** é igual a 0,000000001 m (10^{-9} m). Angstrom (Å) era utilizado anteriormente para indicar 10^{-10} m, ou 0,1 nm.

A **Tabela 3.1** apresenta as unidades métricas básicas de comprimento e alguns equivalentes dos Estados Unidos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quantos nanômetros são 10 μ? **3-1**

Microscopia: os instrumentos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

3-2 Ilustrar o caminho da luz através de um microscópio composto.

3-3 Definir *ampliação total* e *resolução*.

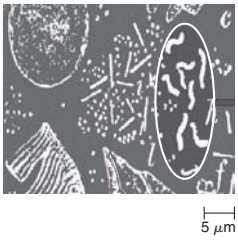
3-4 Identificar um uso para as microscopias de campo escuro, de contraste de fase, de contraste por interferência diferencial, de fluorescência, confocal, de dois fótons e de varredura acústica, e compará-las com a iluminação de campo claro.

3-5 Explicar qual a diferença entre a microscopia eletrônica e a microscopia óptica.

3-6 Identificar aplicações para o microscópio eletrônico de transmissão (MET), para o microscópio eletrônico de varredura (MEV) e para o microscópio de varredura por sonda.

Caso clínico: caos microscópico

Maryanne, uma executiva de marketing de 42 anos e mãe de três filhos, tem sofrido de uma dor de estômago recorrente, que parece estar piorando. Ela brinca que seu marido deveria comprar um estoque de Pepto-Bismol, já que ela compra muito deste medicamento. Por insistência do marido, ela marca uma consulta com o médico da família. Após ouvir de Maryanne que ela se sente melhor imediatamente após a administração de Pepto-Bismol, o doutor suspeita que Maryanne possa apresentar uma úlcera péptica associada à *Helicobacter pylori*.



O que é *Helicobacter pylori*? Leia mais para descobrir.

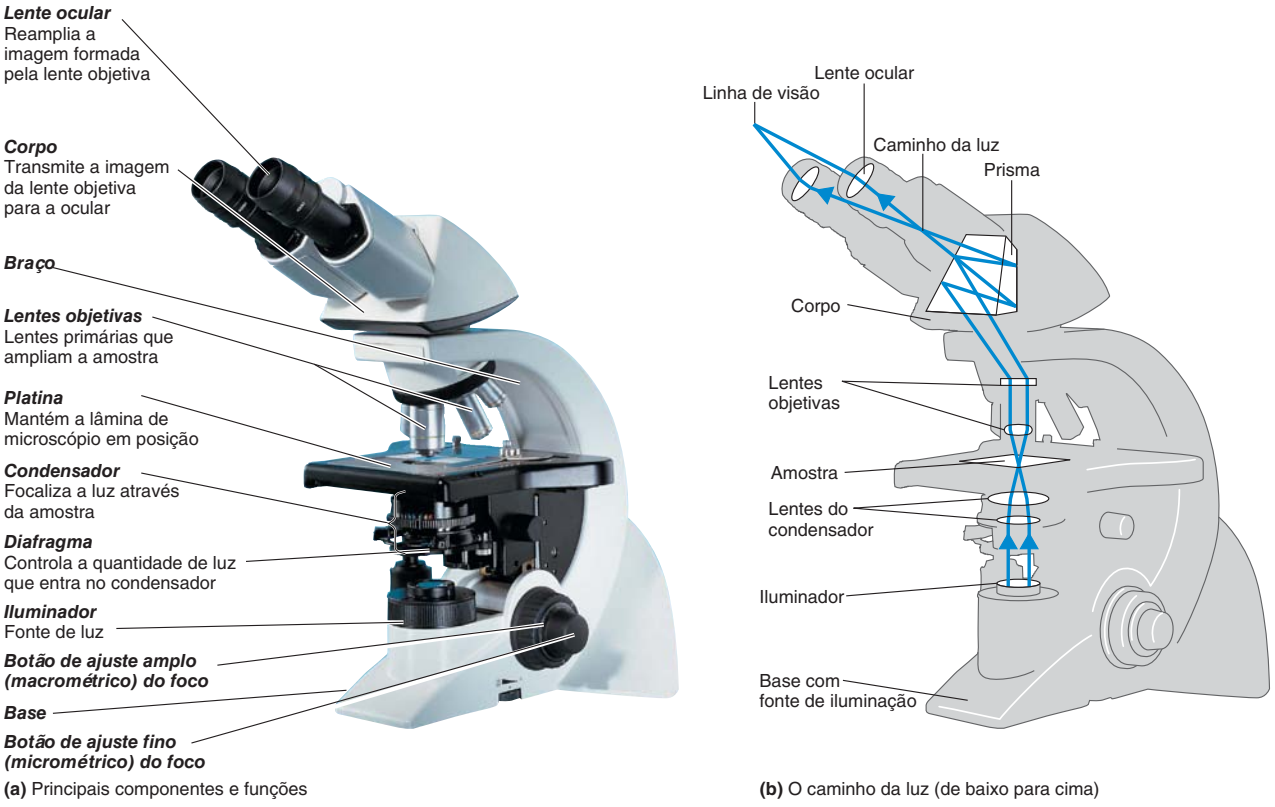
52 61 66 67

O microscópio simples utilizado por van Leeuwenhoek no século XVII possuía somente uma lente e era similar a uma lupa. Entretanto, van Leeuwenhoek foi o melhor polidor de lentes no mundo em sua época. Suas lentes eram polidas com tanta precisão que uma única lente podia ampliar um micróbio cerca de 300×. Seus microscópios simples permitiram que ele fosse a primeira pessoa a ver as bactérias (ver Figura 1.2, p. 7).

Os contemporâneos de van Leeuwenhoek, como Robert Hooke, construíram microscópios compostos, que possuem múltiplas lentes. Na verdade, é creditada a um fabricante holandês de binóculos, Zaccharias Janssen, a produção do primeiro microscópio composto, por volta de 1600. Entretanto, esses microscópios compostos iniciais eram de pouca qualidade e não podiam ser usados para se observar bactérias. Foi somente em 1830 que um microscópio significativamente melhor foi desenvolvido por

Tabela 3.1 Unidades métricas de comprimento e equivalentes dos Estados Unidos

Unidade métrica	Significado do prefixo	Equivalente métrico	Equivalente dos Estados Unidos
1 quilômetro (km)	*quilo* =1.000	1.000 m = 10^{3} m	3280,84 pés ou 0,62 milhas; 1 milha = 1,61 km
1 metro (m)		Unidade-padrão de medida	39,37 polegadas ou 3,28 pés ou 1,09 jardas
1 decímetro (dm)	*deci* = 1/10	0,1 m = 10^{-1} m	3,94 polegadas
1 centímetro (cm)	*centi* = 1/100	0,01 m = 10^{-2} m	0,394 polegadas; 1 polegada = 2,54 cm
1 milímetro (mm)	*milli* = 1/1.000	0,001 m = 10^{-3} m	
1 micrômetro (μm)	*micro* = 1/1.000.000	0,000001 m = 10^{-6} m	
1 nanômetro (nm)	*nano* = 1/1.000.000.000	0,000000001 m = 10^{-9} m	
1 picômetro (pm)	*pico* = 1/1.000.000.000.000	0,000000000001 m = 10^{-12} m	



(a) Principais componentes e funções

(b) O caminho da luz (de baixo para cima)

Figura 3.1 O microscópio óptico composto.

P Qual é a ampliação total de um microscópio óptico composto com lente objetiva de ampliação de 40× e lente ocular de ampliação de 10×?

Joseph Jackson Lister (o pai de Joseph Lister). Várias melhorias no microscópio de Lister resultaram no desenvolvimento do microscópio composto moderno, do tipo utilizado em laboratórios de microbiologia atualmente. Os estudos microscópicos de espécimes vivos revelaram interações dramáticas entre os micróbios (ver quadro Aplicações da microbiologia, p. 54).

Microscopia óptica

Microscopia óptica se refere ao uso de qualquer tipo de microscópio que utilize luz visível para observar amostras. Neste capítulo, examinaremos vários tipos de microscopia óptica.

Microscopia óptica composta

O **microscópio óptico composto** (**MO**) moderno possui uma série de lentes e utiliza luz visível como fonte de iluminação (**Figura 3.1a**). Com um microscópio óptico composto, podemos examinar amostras muito pequenas, bem como parte de seus detalhes. Uma série de lentes finamente polidas (Figura 3.1b) forma uma imagem claramente focada, muitas vezes maior que a amostra em si. Essa ampliação é obtida quando os raios de luz de um **iluminador**, a fonte de luz, passam através de um **condensador**, que possui lentes que direcionam os raios de luz através da amostra. A seguir, os raios de luz passam para as **lentes objetivas**, as lentes mais próximas da amostra. A imagem da amostra é ampliada novamente pelas **lentes oculares**, ou simplesmente *objetivas*.

ASM: a estrutura e função dos microrganismos têm sido reveladas pelo uso do microscópio (incluindo os de campo claro, contraste de fase, de fluorescência e eletrônicos).

Podemos calcular a **ampliação total** de uma amostra multiplicando a ampliação da lente objetiva (aumento) pela ampliação da lente ocular (aumento). A maioria dos microscópios utilizados em microbiologia possui várias lentes objetivas, incluindo 10× (pequeno aumento), 40× (grande aumento) e 100× (imersão em óleo). A maioria das lentes oculares amplia as amostras por um fator de 10. Multiplicando-se a ampliação de uma lente objetiva específica pela ampliação da ocular, veremos que a ampliação total seria de 100× para as lentes de pequeno aumento, 400× para as lentes de grande aumento, e 1.000× para imersão em óleo. Alguns microscópios ópticos compostos podem alcançar uma ampliação total de 2.000× com as lentes de imersão em óleo.

A **resolução** (também chamada de *potência de resolução*) consiste na capacidade das lentes de diferenciar detalhes sutis e

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Que limo é este?

Quando as bactérias crescem, frequentemente permanecem juntas em grupos chamados de biofilmes. Isso pode resultar no filme viscoso encontrado em rochas, alimentos, dentro de tubos e em dispositivos médicos implantados. As células bacterianas interagem e exibem organização multicelular (**Figura A**).

Pseudomonas aeruginosa pode crescer dentro de um ser humano sem provocar doença até que a bactéria forme um biofilme capaz de superar o sistema imune do hospedeiro. As bactérias *P. aeruginosa* formadoras de biofilmes colonizam os pulmões de pacientes com fibrose cística e são uma das principais causas de morte nestes pacientes (**Figura B**). Talvez os biofilmes que causam doenças possam ser prevenidos por novos medicamentos que destruam o indutor (discutido em breve).

Mixobactérias

As mixobactérias são encontradas em matéria orgânica em decomposição e na água doce em todo o mundo. Embora sejam bactérias, muitas nunca existem como células individuais. As células de *Myxococcus xanthus* parecem "caçar" em grupos. Em seu hábitat aquoso natural, as células de *M. xanthus* formam colônias esféricas que cercam a "presa" (uma bactéria), onde podem secretar enzimas digestórias e absorver nutrientes. Em substratos sólidos, células de mixobactérias deslizam sobre uma superfície sólida, deixando rastros de muco, que são seguidos por outras células. Quando a comida está escassa, as células se agregam para formar uma massa. As células no interior da massa se diferenciam em corpos de frutificação, que consistem em pedúnculos mucosos e arranjos de esporos, como mostrado na **Figura C**.

Figura A *Paenibacillus*. À medida que uma pequena colônia se afasta da colônia parental, outros grupos de células seguem a primeira colônia. Logo, todas as outras bactérias juntam-se ao deslocamento para formar essa colônia espiralada.

Vibrio

Aliivibrio fischeri é uma bactéria bioluminescente que vive como simbionte no órgão produtor de luz da lula e de determinados peixes. Quando em vida livre, as bactérias encontram-se em baixa concentração e não emitem luz. Entretanto, quando crescem em seus hospedeiros, são encontradas em altas concentrações, e cada célula é induzida a produzir a enzima luciferase, utilizada na via química da bioluminescência.

Como funciona o comportamento de grupos bacterianos

A densidade celular altera a expressão de genes nas células bacterianas em um processo denominado *quorum sensing* (sensor de *quorum*). No meio jurídico, *quorum* representa o número mínimo de membros necessários para conduzir as negociações. O *quorum sensing* é a capacidade das bactérias de se comunicarem e coordenarem o comportamento. As bactérias que utilizam o *quorum sensing* produzem e secretam uma substância química sinalizadora, chamada de *indutor*. À medida que o indutor se difunde para o meio circundante, outras células bacterianas se movimentam em direção à fonte e começam a produzir o indutor. A concentração do indutor aumenta de acordo com o aumento do número de células, que, por sua vez, atraem mais células e iniciam a síntese de mais indutor.

Figura B Biofilme de *Pseudomonas aeruginosa*.

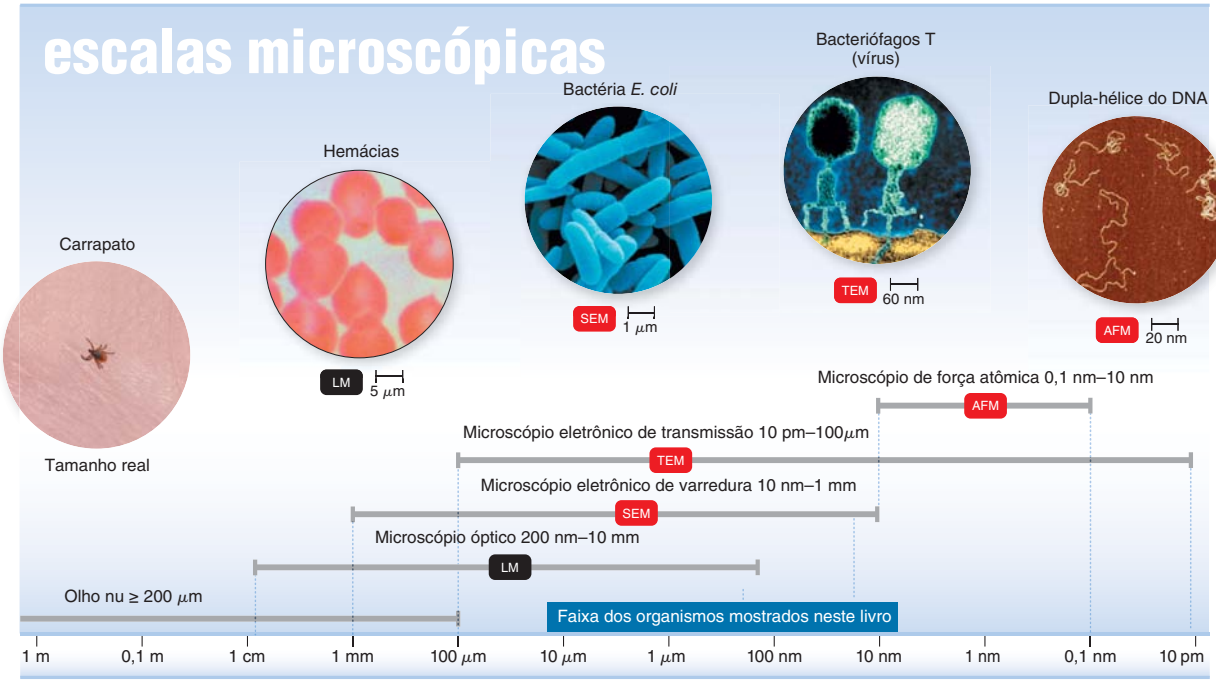
Figura C Um corpo de frutificação de uma mixobactéria.

estruturas. Especificamente, refere-se à capacidade das lentes de distinguirem dois pontos separados a uma determinada distância. Por exemplo, se um microscópio possui uma potência de resolução de 0,4 nm, pode distinguir dois pontos se eles estiverem separados por uma distância de pelo menos 0,4 nm. Um princípio geral da microscopia é que, quanto mais curto o comprimento de onda da luz utilizada no instrumento, maior a resolução. A luz branca utilizada no microscópio óptico composto tem um comprimento de onda relativamente longo e não pode determinar estruturas menores do que cerca de 0,2 μm. Esse fato e outras considerações limitam a ampliação alcançada, até mesmo pelo melhor microscópio óptico composto, a cerca de 2.000×. Comparativamente, os microscópios de van Leeuwenhoek possuíam uma resolução de 1 μm. A **Figura 3.2** apresenta várias amostras que podem ser visualizadas pelo olho humano e pelos microscópios.

Para se obter uma imagem clara e primorosamente detalhada em um microscópio óptico composto, as amostras devem contrastar nitidamente com o seu *meio* (a substância na qual elas estão suspensas). Para atingir esse contraste, devemos alterar o índice de refração das amostras em relação ao índice de seu meio.

FIGURA DE BASE 3.2

Microscópios e ampliação



CONCEITOS-CHAVE

- Os microscópios são utilizados para ampliar objetos pequenos.
- Uma vez que diferentes microscópios possuem diferentes faixas de resolução, o tamanho de uma amostra determina quais microscópios podem ser utilizados para a observação efetiva deste espécime.
- A maioria das microfotografias apresentadas neste livro-texto (como as acima) possuem barras de tamanho e símbolos para auxiliá-lo na identificação do tamanho real da amostra e do tipo de microscópio utilizado para a produção daquela imagem.
- O ícone vermelho indica que a microfotografia foi colorida artificialmente.
- A resolução aumenta com a diminuição do comprimento de onda.

Micro-dica

Se uma bactéria apresenta 1 micrômetro de comprimento e o seu dedo indicador possui 6,5 cm de comprimento, quantas dessas bactérias você consegue colocar de uma extremidade a outra do seu dedo?
Resposta: 32.500.

O **índice de refração** é uma medida da capacidade de curvatura da luz em um meio. Alteramos o índice de refração das amostras por coloração, um procedimento que discutiremos em breve. Os raios de luz se movem em uma linha reta através de um meio único. Após a coloração, a amostra e seu meio apresentam diferentes índices de refração. Quando os raios de luz passam através dos dois materiais (a amostra e seu meio), os raios mudam de direção (sofrem refração) a partir de uma linha reta, curvando-se ou mudando o ângulo no limite entre os materiais. Isso aumenta o contraste da imagem entre a amostra e o meio. À medida que os raios de luz seguem para longe das amostras, eles se espalham e entram na lente objetiva, e a imagem é, assim, ampliada.

Para alcançar uma alta ampliação (1.000×) com boa resolução, a lente objetiva deve ser pequena. Embora necessitemos que a luz percorra a amostra e o meio para ser refratada de modo diferente, não desejamos perder os raios de luz após a sua passagem através da amostra corada. Para preservar a direção dos raios de luz na maior ampliação, óleo de imersão é colocado entre a lâmina de vidro e a lente objetiva de imersão (**Figura 3.3**). O óleo de imersão possui o mesmo índice de refração que o vidro, e, dessa forma, torna-se parte da óptica do vidro do microscópio. A menos que o óleo de imersão seja utilizado, os raios de luz são refratados à medida que penetram no ar sobre a lâmina, e a lente objetiva precisaria ter um diâmetro maior para capturar a maior parte deles. O óleo possui o mesmo efeito que o aumento do diâmetro da lente objetiva; portanto, ele melhora a potência de resolução das lentes. Se o óleo não for utilizado com uma lente objetiva de imersão, a imagem apresentará uma baixa resolução e se tornará borrada.

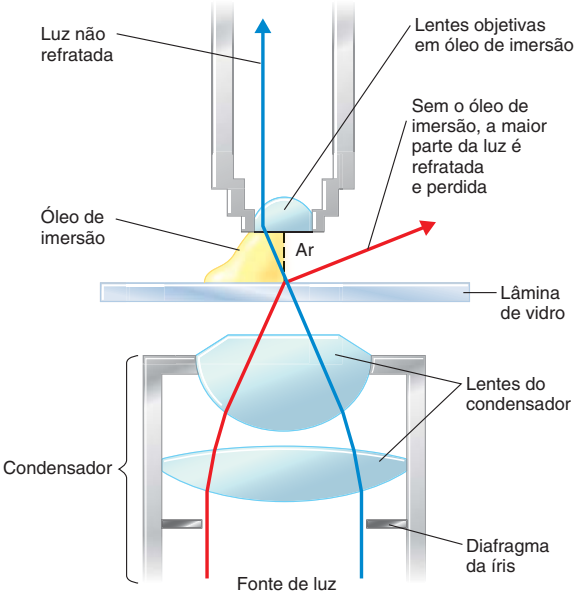


Figura 3.3 Refração no microscópio composto, utilizando uma lente objetiva em óleo de imersão. Como os índices de refração da lâmina de vidro e do óleo de imersão são os mesmos, os raios de luz não são refratados quando passam de um meio para o outro, quando uma lente objetiva em óleo de imersão é utilizada. A utilização do óleo de imersão é necessária em ampliações maiores do que 900×.

P Por que o óleo de imersão é necessário em ampliações de 1.000×, mas não em lentes objetivas de baixo alcance?

Sob condições normais de funcionamento, o campo de visão em um microscópio óptico composto é claramente iluminado. Ao focalizar a luz, o condensador produz uma **iluminação de campo claro** (Figura 3.4a).

Nem sempre é desejável corar uma amostra, porém uma célula não corada apresenta pouco contraste em relação ao seu meio circundante e, dessa forma, é mais difícil de ser visualizada. Células não coradas são mais facilmente observadas com os microscópios compostos modificados, descritos na próxima seção.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A luz atravessa quais lentes em um microscópio composto? **3-2**
- O que significa dizer que um microscópio possui uma resolução de 0,2 nm? **3-3**

Microscopia de campo escuro

Um **microscópio de campo escuro** é utilizado para a análise de microrganismos vivos que são invisíveis ao microscópio óptico comum, que não podem ser corados pelos métodos tradicionais, ou que são tão distorcidos pela coloração que suas características não podem ser identificadas. Um microscópio de campo escuro utiliza um condensador de campo escuro que contém um disco opaco. O disco bloqueia a luz que poderia entrar na lente objetiva diretamente. Somente a luz que é refletida para fora (devolvida) da amostra entra na lente objetiva. Uma vez que não há luz de fundo direta, a amostra aparece iluminada contra um fundo preto – o campo escuro (Figura 3.4b). Essa técnica é frequentemente utilizada para examinar microrganismos não corados suspensos em líquido. Uma aplicação da microscopia de campo escuro é a análise de espiroquetas muito finas, como *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis.

Microscopia de contraste de fase

Outra forma de se observar os microrganismos é por meio do **microscópio de contraste de fase**. A microscopia de contraste de fase é especialmente útil, uma vez que por meio desta técnica as estruturas internas de uma célula se tornam mais nitidamente definidas, permitindo um exame detalhado dos microrganismos *vivos*. Além disso, não é necessária fixação (fixar os micróbios à lâmina microscópica) ou coloração da amostra – procedimentos que poderiam distorcer ou destruir os microrganismos.

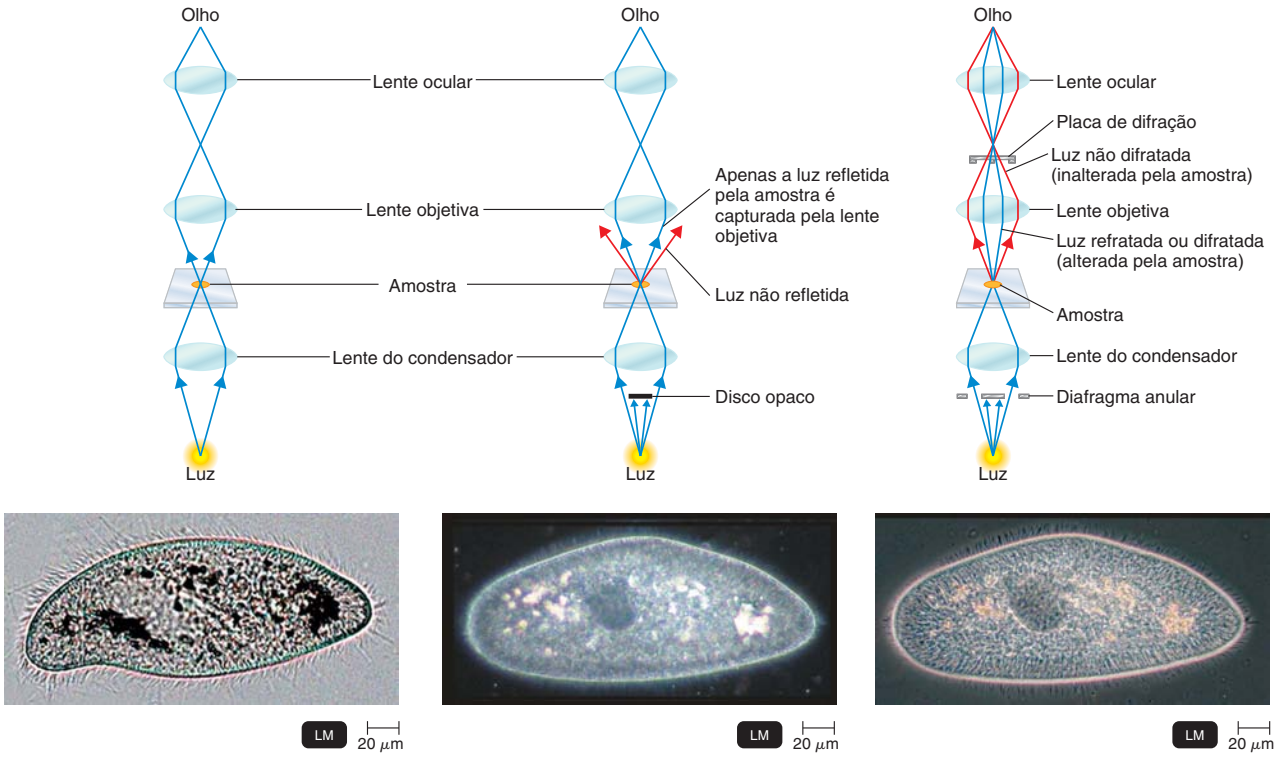
Em um microscópio de contraste de fase, um conjunto de raios luminosos sai diretamente da fonte de luz. O outro conjunto é derivado da luz que é refletida ou difratada de uma estrutura particular na amostra. (*Difração* é a dispersão dos raios luminosos à medida que eles "tocam" a borda de uma amostra. Os raios difratados são curvados para longe dos raios de luz paralelos, que passam mais distante da amostra.) Quando os dois conjuntos de raios luminosos – raios diretos e refletidos ou difratados – são reunidos, eles formam uma imagem da amostra na lente ocular, contendo áreas relativamente claras (em fase), que variam de tons de cinza ao preto (fora de fase; Figura 3.4c).

Microscopia de contraste com interferência diferencial

A **microscopia de contraste com interferência diferencial** (**CID**) é similar à microscopia de contraste de fase, pois utiliza as diferenças nos índices de refração. Entretanto, um microscópio CID utiliza dois feixes de luz, em vez de um. Além disso, prismas separam cada feixe de luz, adicionando cores contrastantes à amostra. Assim, a resolução de um microscópio CID é maior que a de um microscópio de contraste de fase padrão. A imagem também apresenta cores brilhantes, e parece quase tridimensional (Figura 3.5).

Microscopia de fluorescência

A **microscopia de fluorescência** tira vantagem da **fluorescência**, a capacidade das substâncias de absorverem curtos comprimentos de onda (ultravioleta) e produzirem luz em um comprimento de onda maior (visível). Alguns organismos fluorescem naturalmente sob iluminação ultravioleta; se a amostra que será visualizada não fluorescer naturalmente, ela pode ser corada com um grupo de corantes fluorescentes, denominados *fluorocromos*. Quando os microrganismos corados com um fluorocromo são examinados sob um microscópio de fluorescência, com uma fonte de luz ultravioleta ou próxima da



(a) Campo claro. (Superior) O caminho da luz na microscopia de campo claro, o tipo de iluminação produzida pelos microscópios ópticos comuns. (Inferior) A iluminação de campo claro mostra as estruturas internas e o contorno da película transparente (revestimento externo).

(b) Campo escuro. (Superior) O microscópio de campo escuro utiliza um condensador especial com um disco opaco, que elimina toda a luz no centro do feixe. A única luz que atinge a amostra vem em um ângulo; assim, apenas a luz refletida pela amostra (raios azuis) alcança a lente objetiva. (Inferior) Contra o fundo preto, visto na microscopia de campo escuro, as bordas da célula estão brilhantes, algumas estruturas internas parecem brilhar, e a película é quase visível.

(c) Contraste de fase. (Superior) Na microscopia de contraste de fase, a amostra é iluminada pela luz que passa através de um diafragma anular (em forma de anel). Os raios de luz diretos (inalterados pela amostra) percorrem uma trajetória diferente dos raios luminosos, que são refletidos ou difratados à medida que passam através da amostra. Esses dois conjuntos de raios são combinados no olho. Os raios luminosos refletidos ou difratados são indicados em azul; os raios diretos encontram-se em vermelho. (Inferior) A microscopia de contraste de fase mostra uma diferenciação maior das estruturas internas e também mostra claramente a película.

Figura 3.4 Microscopia de campo claro, campo escuro e contraste de fase. As fotografias comparam o protozoário *Paramecium* utilizando estas três técnicas diferentes de microscopia.

P Quais são as vantagens da microscopia de campo claro, campo escuro e contraste de fase?

ultravioleta, eles parecem luminosos, objetos brilhantes contra um fundo escuro.

Os fluorocromos possuem atrações especiais por diferentes microrganismos. Por exemplo, o fluorocromo auramina O, que apresenta um brilho amarelo quando exposto à luz ultravioleta, é fortemente absorvido pelo *Mycobacterium tuberculosis*, a bactéria que causa a tuberculose. Quando o corante é aplicado a uma amostra de material com suspeita de conter a bactéria, esta pode ser detectada pelo surgimento de organismos amarelo-brilhantes contra um fundo escuro. O *Bacillus anthracis*, o agente causador do antraz, adquire cor verde-maçã quando corado com outro fluorocromo, o isotiocianato de fluoresceína (FITC).

A principal aplicação da microscopia de fluorescência consiste em uma técnica diagnóstica, chamada de **técnica do anticorpo fluorescente** (**AF**), ou **imunofluorescência**. Os anticorpos são moléculas de defesa naturais produzidas pelos seres humanos e muitos animais, em resposta a uma substância estranha, ou **antígeno**. Os anticorpos fluorescentes para um antígeno específico são obtidos da seguinte forma: um animal é injetado com um antígeno específico, como uma bactéria, e o animal, então, começa a produzir anticorpos contra aquele antígeno. Após um período suficiente, os anticorpos são removidos do soro do animal. Em seguida, como mostrado na **Figura 3.6a**, um fluorocromo é quimicamente combinado aos anticorpos. Esses anti-

Figura 3.5 Microscopia de contraste com interferência diferencial (CID). Como a microscopia de contraste de fase, a CID utiliza diferenças nos índices de refração para produzir uma imagem, neste caso de um *Paramecium*. As cores na imagem são produzidas por prismas que dividem os dois feixes de luz usados neste processo.

P Por que uma microfotografia feita por CID apresenta coloração brilhante?

corpos fluorescentes são então adicionados a uma lâmina de microscópio contendo uma bactéria desconhecida. Se essa bactéria desconhecida for a mesma bactéria que foi injetada no animal, os anticorpos fluorescentes se ligarão aos antígenos na superfície da bactéria, fazendo ela fluorescer.

Essa técnica pode detectar bactérias e outros microrganismos patogênicos, mesmo dentro de células, tecidos ou outras amostras clínicas (Figura 3.6b). Além disso, de extrema importância, ela pode ser utilizada para identificar um micróbio em minutos. A imunofluorescência é especialmente útil no diagnóstico da sífilis e da raiva. Discutiremos mais sobre as reações antígeno-anticorpo e sobre imunofluorescência no Capítulo 18.

Microscopia confocal

Microscopia confocal é uma técnica na microscopia óptica utilizada para reconstruir imagens tridimensionais. Assim como na microscopia de fluorescência, as amostras são coradas com fluorocromos para que emitam, ou devolvam, a luz. Contudo, em vez da iluminação do campo todo, na microscopia confocal, um plano de uma pequena região da amostra é iluminado com uma luz de pequeno comprimento de onda (azul), que passa a luz devolvida através de uma abertura alinhada com a região iluminada. Cada plano corresponde a uma imagem de um corte fino, fisicamente seccionado a partir de uma amostra. Os planos e as regiões sucessivos são iluminados até que toda a amostra tenha sido examinada. Uma vez que a microscopia confocal utiliza um orifício pequeno de abertura (*pinhole*), ela elimina o desfoque que ocorre com outros microscópios. Por isso, imagens bidimensionais excepcionalmente claras podem ser obtidas, com uma resolução até 40% melhor que a de outros microscópios.

A maioria dos microscópios confocais é utilizada em conjunto com computadores para construir imagens tridimensionais. Os planos examinados de uma amostra, que lembram um arquivo de imagens, são convertidos a um formato digital, que pode ser utilizado por um computador para construir uma representação tridimensional. As imagens reconstruídas podem ser movidas e visualizadas em qualquer orientação. Essa técnica tem sido utilizada para obter imagens tridimensionais de células inteiras e de componentes celulares (**Figura 3.7**). Além disso, a microscopia confocal pode ser utilizada para avaliar a fisiologia celular, monitorando as distribuições e as concentrações de substâncias, como o ATP e os íons cálcio.

Microscopia de dois fótons

Assim como na microscopia confocal, na **microscopia de dois fótons** (**MDF**) as amostras são coradas com um fluorocromo.

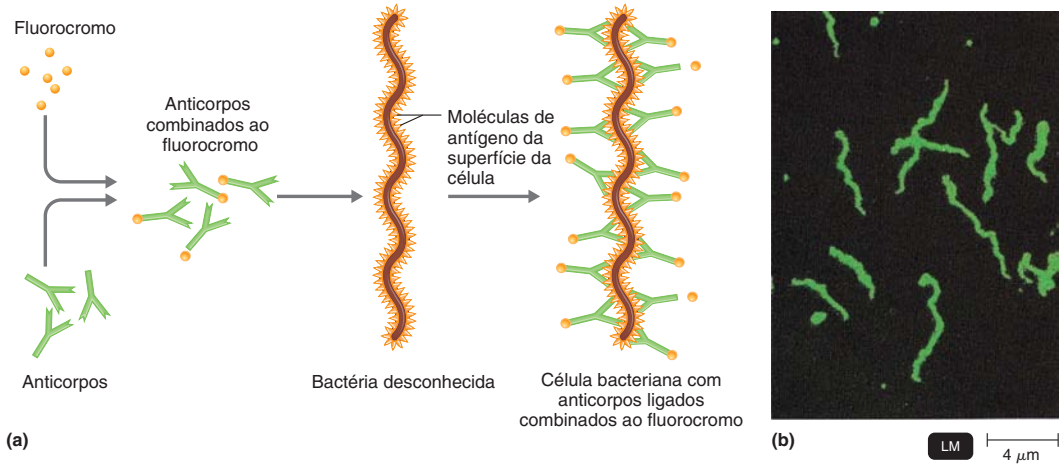


Figura 3.6 O princípio da imunofluorescência. (a) Um tipo de fluorocromo é combinado a anticorpos contra um tipo específico de bactéria. Quando a preparação é adicionada às células bacterianas em uma lâmina de microscópio, os anticorpos se fixam às células bacterianas, e as células fluorescem quando iluminadas com luz ultravioleta. **(b)** No teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS) para a sífilis mostrado aqui, o *Treponema pallidum* é evidenciado como células verdes contra um fundo escuro.

P Por que as outras bactérias não fluorescem no teste FTA-ABS?

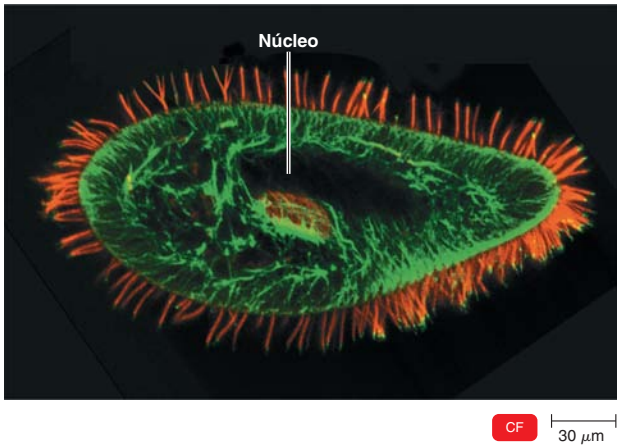


Figura 3.7 Microscopia confocal. A microscopia confocal produz imagens tridimensionais e pode ser usada para examinar o interior de células. Está apresentado aqui o núcleo de *Paramecium tetraurelia.*

P Quais as vantagens da microscopia confocal?

A microscopia de dois fótons utiliza uma luz de comprimento de onda longo (vermelha) e, dessa forma, dois fótons, em vez de um, são necessários para excitar o fluorocromo para emitir luz. O comprimento de onda mais longo permite a geração de imagens de células vivas em tecidos de até 1 mm (1.000 μm) de espessura (**Figura 3.8**). A microscopia confocal pode formar imagens de células em detalhes somente a uma espessura menor que 100 μm. Além disso, o comprimento de onda mais longo tem menor probabilidade de formar o oxigênio singleto, que danifica as células (ver p. 155). Outra vantagem da MDF é que ela pode rastrear a atividade das células em tempo real. Por exemplo, células do sistema imune foram observadas respondendo a um antígeno.

Microscopia acústica de varredura

A **microscopia acústica de varredura** (**MAV**) basicamente consiste em interpretar a ação de uma onda sonora enviada através de uma amostra. Uma onda sonora de uma frequência específica se propaga através da amostra, e uma parte dessa onda é refletida de volta toda vez que atinge uma interface dentro do material. A resolução é de cerca de 1 μm. A MAV é utilizada para o estudo de células vivas aderidas a outra superfície, como células cancerígenas, placas ateroscleróticas e biofilmes bacterianos que obstruem equipamentos (**Figura 3.9**).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Em que as microscopias de campo claro, campo escuro, contraste de fase e fluorescência são semelhantes? **3-4**

Microscopia eletrônica

Objetos menores do que 0,2 μm, como vírus ou estruturas internas de células, devem ser analisados com um **microscópio eletrônico**. Na microscopia eletrônica, um feixe de elétrons é utilizado, em vez de luz. Como a luz, os elétrons livres se deslocam em ondas. A potência de resolução do microscópio eletrônico é muito maior que a dos outros microscópios descritos até agora. A melhor resolução dos microscópios eletrônicos é devida aos comprimentos de onda mais curtos dos elétrons; os comprimentos de onda dos elétrons são cerca de 100 mil vezes menores que os comprimentos de onda da luz visível. Portanto, os microscópios eletrônicos são usados para examinar estruturas muito pequenas para serem determinadas com microscópios ópticos. As imagens produzidas por microscópios eletrônicos são sempre em preto e branco, mas podem ser coloridas artificialmente para acentuar certos detalhes.

Em vez de usar lentes de vidro, um microscópio eletrônico utiliza lentes eletromagnéticas para focalizar um feixe de elétrons na amostra. Existem dois tipos: o microscópio eletrônico de transmissão e o microscópio eletrônico de varredura.

Microscopia eletrônica de transmissão

No **microscópio eletrônico de transmissão** (**MET**), um feixe de elétrons precisamente focalizado, oriundo de um canhão de elétrons, passa através de um corte ultrafino da amostra, especialmente preparado (**Figura 3.10a**). O feixe é focalizado em uma pequena área da amostra por uma lente condensadora eletromagnética, que realiza uma função aproximadamente igual à do condensador de um microscópio óptico – direcionar o feixe de elétrons em uma linha reta para iluminar a amostra.

Em vez de ser colocada em uma lâmina de vidro, como nos microscópios ópticos, a amostra normalmente é colocada sobre uma tela de cobre. O feixe de elétrons passa através da amostra e, então, através de uma lente objetiva eletromagnética, que amplia a imagem. Por fim, os elétrons são focalizados por uma lente projetora eletromagnética (em vez de uma lente ocular, como no microscópio óptico) sobre uma tela fluorescente ou

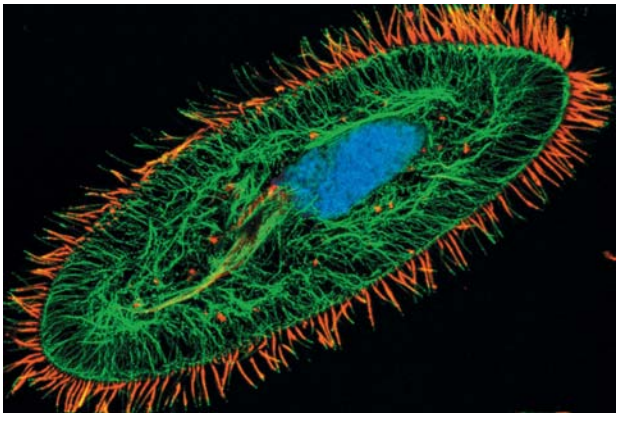


Figura 3.8 Microscopia de dois fótons (MDF). Este procedimento torna possível a obtenção de imagens de células de até 1 mm de espessura em detalhes. Esta imagem mostra um *Paramecium*. A imunofluorescência é utilizada para mostrar os microtúbulos e o núcleo.

P Quais as diferenças entre a MDF e a microscopia confocal?

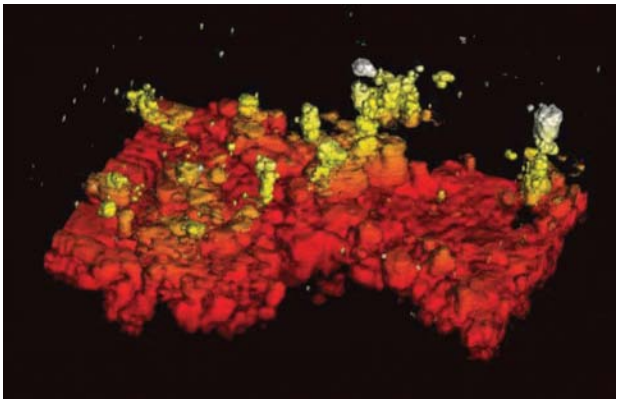


Figura 3.9 Microscopia acústica de varredura (MAV) de um biofilme bacteriano em uma lâmina. A microscopia acústica de varredura consiste essencialmente na interpretação da ação de ondas sonoras através da amostra. © 2006 IEEE.

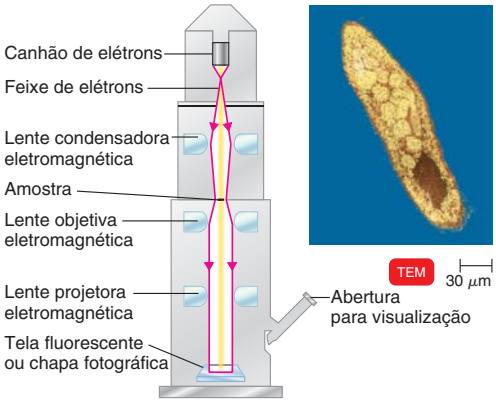
P Qual o principal uso da MAV?

placa fotográfica. A imagem final, denominada *microfotografia eletrônica de transmissão*, aparece como muitas áreas iluminadas e escuras, dependendo do número de elétrons absorvidos pelas diferentes áreas da amostra.

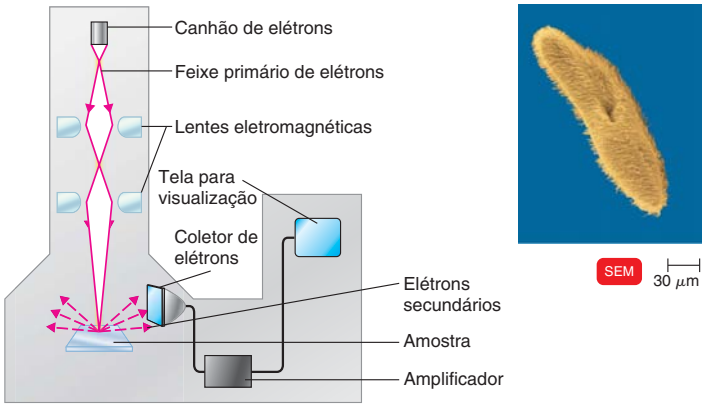
O microscópio eletrônico de transmissão pode determinar objetos tão próximos quanto 10 pm, e os objetos são geralmente ampliados de 10.000 a 100.000×. Como a maioria das amostras microscópicas é muito fina, o contraste entre as suas ultraestruturas e o fundo é fraco. O contraste pode ser aumentado utilizando-se um "corante" que absorve os elétrons e produz uma imagem mais escura na região corada. Sais de vários metais pesados, como o chumbo, o ósmio, o tungstênio e o urânio, são comumente usados como corantes. Esses metais podem ser fixados à amostra (*coloração positiva*) ou utilizados para aumentar a opacidade eletrônica do campo circundante (*coloração negativa*). A coloração negativa é útil para o estudo de amostras muito pequenas, como as partículas virais, os flagelos bacterianos e as moléculas de proteína.

Além da coloração positiva e negativa, um micróbio pode ser visualizado por uma técnica denominada *projeção de sombras*. Nesse procedimento, um metal pesado, como a platina ou o ouro, é pulverizado em um ângulo de cerca de 45°, a fim de que atinja o micróbio somente por um lado. O metal se acumula de um lado da amostra, e a área não atingida no lado oposto da amostra deixa uma área clara atrás dela, como uma sombra. Isso dá um efeito tridimensional à amostra e fornece uma ideia geral do tamanho e da forma da mesma (ver MET, na Figura 4.6, p. 76).

A microscopia eletrônica de transmissão tem alta resolução e é extremamente valiosa para o exame de diferentes camadas das amostras. Contudo, ela possui algumas desvantagens. Como os elétrons possuem uma potência limitada de penetração, somente um corte muito delgado de uma amostra (cerca de 100 nm) pode ser efetivamente estudado. Desse modo, a amos-



(a) Transmissão. (À esquerda) Em um microscópio eletrônico de transmissão, os elétrons passam através da amostra e são dispersos. Lentes magnéticas focalizam a imagem em uma tela fluorescente ou chapa fotográfica. (À direita) Esta microfotografia eletrônica de transmissão (MET) colorida mostra um corte delgado de um *Paramecium*. Neste tipo de microscopia, as estruturas internas presentes no corte podem ser observadas.

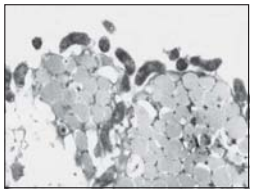


(b) Varredura. (À esquerda) Em um microscópio eletrônico de varredura, os elétrons primários varrem a amostra e arrancam elétrons de sua superfície. Esses elétrons secundários são captados por um coletor, amplificados, e transmitidos a uma tela de visualização ou chapa fotográfica. (À direita) Nesta microfotografia eletrônica de varredura (MEV) colorida, as estruturas de superfície de um *Paramecium* podem ser observadas. Observe a aparência tridimensional desta célula, em contraste com o aspecto bidimensional da microfotografia eletrônica de transmissão na parte (a).

Figura 3.10 Microscopia eletrônica de transmissão e de varredura. As figuras mostram um *Paramecium* observado nesses dois tipos de microscópios. Embora as microfotografias eletrônicas normalmente sejam pretas e brancas, neste livro essas e outras microfotografias eletrônicas foram coloridas artificialmente para dar ênfase.

P Em que diferem as imagens de MET e MEV do mesmo organismo?

Caso clínico



O *Helicobacter pylori* é uma bactéria espiralada, gram-negativa, que possui múltiplos flagelos. É a causa mais comum de úlceras pépticas em seres humanos e pode causar também câncer de estômago. A primeira microfotografia eletrônica de *H. pylori* foi tirada na década de 1980, quando o médico australiano Robin Warren utilizou um microscópio eletrônico para visualizar *H. pylori* em um tecido estomacal.

Por que foi necessária a utilização de um microscópio eletrônico para a visualização da bactéria *H. pylori*?

52 61 66 67

tra não tem aspecto tridimensional. Além disso, as amostras devem ser fixadas, desidratadas e visualizadas em alto vácuo para prevenir a dispersão dos elétrons. Esses tratamentos não somente destroem a amostra como também causam encolhimento e distorção, algumas vezes de forma que pode parecer que há estruturas adicionais em uma célula preparada. As estruturas que aparecem em razão do método de preparação são chamadas de *artefatos*.

Microscopia eletrônica de varredura

O **microscópio eletrônico de varredura (MEV)** supera as dificuldades de seccionamento associadas ao microscópio eletrônico de transmissão. Ele fornece imagens tridimensionais notáveis das amostras (Figura 3.10b). Um canhão de elétrons produz um feixe de elétrons precisamente focado, chamado de feixe primário de elétrons. Esses elétrons passam através de lentes eletromagnéticas e são dirigidos à superfície da amostra. O feixe primário de elétrons arranca elétrons da superfície da amostra, e os elétrons secundários produzidos são transmitidos a um coletor de elétrons, amplificados e usados para produzir uma imagem em uma tela ou chapa fotográfica. Essa imagem é chamada de *microfotografia eletrônica de varredura*. Esse microscópio é especialmente útil no estudo das estruturas de superfície de células intactas e vírus. Na prática, ele pode determinar objetos tão próximos quanto 10 nm, e estes são geralmente ampliados de 1.000 a 10.000×.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os microscópios eletrônicos possuem uma maior resolução do que os microscópios ópticos? **3-5**

Microscopia de varredura por sonda

Desde o início da década de 1980, vários novos tipos de microscópios, chamados de **microscópios de varredura por sonda**, têm sido desenvolvidos. Eles utilizam vários tipos de sonda para examinar a superfície de uma amostra utilizando corrente elétrica, que não modifica a amostra ou a expõe à radiação nociva de alta energia. Esses microscópios podem ser usados para mapear formas atômicas e moleculares, caracterizar propriedades magnéticas e químicas e determinar as variações de temperatura no interior das células. Entre os novos microscópios de varredura por sonda estão o microscópio de tunelamento e o microscópio de força atômica, discutidos a seguir.

Microscopia de tunelamento

A **microscopia de tunelamento** (**MT**) utiliza uma fina sonda de tungstênio, que varre a amostra e produz uma imagem que revela protuberâncias e depressões dos átomos na superfície da amostra (**Figura 3.11a**). A potência de resolução de uma MT é muito maior que a de um microscópio eletrônico, podendo determinar detalhes que são apenas 1/100 do tamanho de um átomo. Além disso, não é necessária uma preparação especial da amostra para a observação. As MTs são usadas para fornecer imagens incrivelmente detalhadas de moléculas como o DNA.

Microscopia de força atômica

Na **microscopia de força atômica** (**MFA**), uma sonda de metal e diamante é levemente pressionada sobre a superfície de uma amostra. À medida que a sonda se move ao longo da superfície da amostra, seus movimentos são registrados, e uma imagem tridimensional é produzida (Figura 3.11b). Assim como na MT, a MFA não requer uma preparação especial da amostra. A MFA é usada para fornecer imagens tanto de substâncias biológicas (em detalhes a nível quase atômico) (ver também Figura 17.4c,

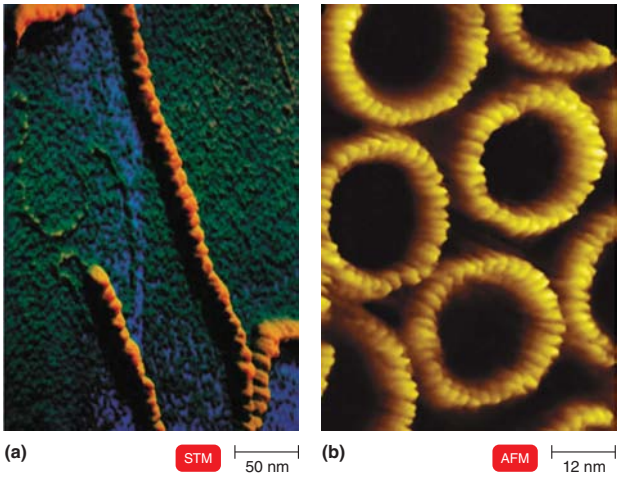


Figura 3.11 Microscopia de varredura por sonda. **(a)** Imagem de microscopia de tunelamento (MT) da proteína RecA de *E. coli*. Essa proteína está envolvida no reparo do DNA. **(b)** Imagem de microscopia de força atômica (MFA) da toxina perfringolisina O de *Clostridium perfringens*. Essa proteína produz buracos nas membranas plasmáticas humanas.

P Qual é o princípio empregado na microscopia de varredura por sonda?

p. 473) quanto de processos moleculares (como a montagem da fibrina, um componente do coágulo sanguíneo).

Os vários tipos de microscopia que acabamos de descrever estão resumidos na **Tabela 3.2**.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual a aplicação da MET? E da MEV? E da Microscopia de varredura por sonda? **3-6**

Preparação de amostras para microscopia óptica

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **3-7** Diferenciar um corante ácido de um corante básico.
- **3-8** Explicar a finalidade da coloração simples.
- **3-9** Listar as etapas da coloração de Gram, e descrever a aparência de células gram-positivas e gram-negativas após cada etapa.
- **3-10** Comparar e diferenciar a coloração de Gram e a coloração acidorresistente.
- **3-11** Explicar por que cada uma das seguintes colorações é utilizada: coloração da cápsula, do endósporo, dos flagelos.

Como a maioria dos microrganismos aparece quase incolor quando observada por meio da microscopia de campo claro, devemos prepará-los para a observação. Uma das formas de preparação da amostra é a coloração (corar). A seguir, discutiremos vários procedimentos diferentes de coloração.

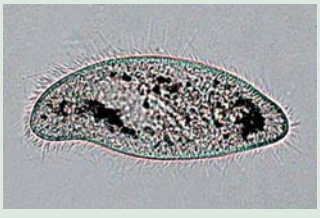
Preparando esfregaços para coloração

A maioria das observações iniciais dos microrganismos é feita por meio de preparações coradas. **Coloração** significa simplesmente corar os microrganismos com um corante que enfatize certas estruturas. Antes que os microrganismos possam ser corados, no entanto, eles precisam ser **fixados** (aderidos) à lâmina microscópica. A fixação simultaneamente destrói os microrganismos e os fixa na lâmina. Ela também preserva várias partes dos micróbios em seu estado natural com apenas um mínimo de distorção.

Quando uma amostra precisa ser fixada, um filme delgado de material contendo os microrganismos é espalhado sobre a superfície da lâmina. Esse filme, denominado **esfregaço**, é deixado para secar ao ar. Na maioria dos procedimentos de coloração, a lâmina é, então, fixada pela passagem, várias vezes, sobre a chama de um bico de Bunsen, com o lado do esfregaço para cima, ou recobrindo a lâmina com metanol por um minuto. A coloração é aplicada e, então, lavada com água; a seguir, a lâmina é seca com papel absorvente. Sem a fixação, a coloração poderia lavar os micróbios da lâmina. Agora, os microrganismos corados estão prontos para o exame microscópio.

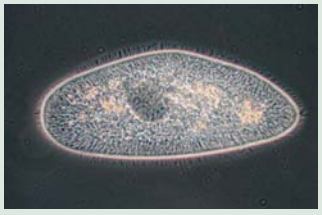
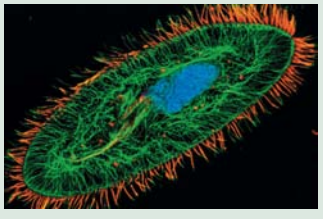
Os corantes são sais compostos por um íon positivo e um íon negativo, um dos quais é colorido e conhecido como *cromóforo*. A cor dos chamados **corantes básicos** está no cátion; a dos **corantes ácidos**, está no ânion. As bactérias são levemente carregadas negativamente em pH 7. Assim, o cátion colorido em um corante básico é atraído pela célula bacteriana carregada negativamente. Os corantes básicos, que incluem o cristal violeta, o azul de metileno, o verde de malaquita e a safranina, são mais comumente utilizados que os corantes ácidos. Os corantes ácidos não são atraídos pela maioria dos tipos

Tabela 3.2 Resumo dos vários tipos de microscópios

Tipo de microscópio	Características distintas	Imagem característica	Principais usos
Luz			
Campo claro	Utiliza luz visível como fonte de iluminação; não pode determinar estruturas menores que 0,2 µm; a amostra aparece contra um fundo claro. Econômico e fácil de usar.	 *Paramecium* LM 25 µm	Observar várias amostras coradas e contar micróbios; não define amostras muito pequenas, como os vírus.
Campo escuro	Utiliza um condensador especial, com disco opaco, que impede a entrada de luz diretamente na lente objetiva; a luz refletida por uma amostra entra na lente objetiva, e a amostra aparece clara contra um fundo escuro.	*Paramecium* LM 25 µm	Examinar microrganismos vivos que são invisíveis na microscopia de campo claro, que não se coram facilmente, ou são distorcidos pela coloração; frequentemente utilizada para a detecção de *Treponema pallidum* no diagnóstico da sífilis.

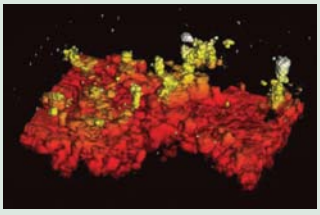
(*continua*)

Tabela 3.2 (*Continuação*)

Tipo de microscópio	Características distintas	Imagem característica	Principais usos
Contraste de fase	Utiliza um condensador especial contendo um diafragma anular (em forma de anel). O diafragma permite que a luz direta passe através do condensador, focalizando a luz na amostra e em uma placa de difração na lente objetiva. Os raios de luz diretos e refletidos ou difratados são reunidos para produzir a imagem. Não é necessária coloração.	 *Paramecium* LM 25 μm	Facilitar o exame detalhado das estruturas internas das amostras vivas.
Contraste com interferência diferencial (CID)	Assim como o contraste de fase, utiliza as diferenças nos índices de refração para produzir imagens. Utiliza dois feixes de luz separados por prismas; a amostra aparece colorida como resultado do efeito do prisma. Não é necessária coloração.	*Paramecium* LM 23 μm	Fornecer imagens tridimensionais.
Fluorescência	Utiliza uma fonte de iluminação ultravioleta, ou quase ultravioleta, que leva à emissão de luz de compostos fluorescentes em uma amostra.	*Treponema pallidum* LM 2 μm	Para técnicas de anticorpos fluorescentes (imunofluorescência), para detectar e identificar rapidamente micróbios em tecidos ou amostras clínicas.
Confocal	Utiliza um único fóton para iluminar um plano da amostra de cada vez.	*Paramecium* CF 25 μm	Obter imagens bi e tridimensionais das células para aplicações biomédicas.
Dois fótons	Utiliza dois fótons para iluminar a amostra.	 *Paramecium* TPM 22 μm	Formar imagens de células vivas, de até 1 mm de espessura, reduzir a fototoxicidade, e observar a atividade celular em tempo real.

(*continua*)

Tabela 3.2 (*Continuação*)

Tipo de microscópio	Características distintas	Imagem característica	Principais usos
Acústica de varredura	Utiliza uma onda sonora de frequência específica que atravessa a amostra, com uma parte sendo refletida quando ela atinge uma interface dentro do material.	 Biofilme SAM 180 μm	Examinar células vivas aderidas a outra superfície, como células cancerígenas, placas ateroscleróticas e biofilmes.
Eletrônico			
Transmissão	Utiliza um feixe de elétrons, em vez de luz; os elétrons passam através da amostra; devido ao comprimento de onda mais curto dos elétrons, estruturas menores que 0,2 μm podem ser determinadas. A imagem produzida é bidimensional.	*Paramecium* TEM 25 μm	Examinar vírus ou a ultraestrutura interna em cortes delgados de células (normalmente ampliados em 10.000 a 100.000×).
Varredura	Utiliza um feixe de elétrons, em vez de luz; os elétrons são refletidos a partir do espécime; devido ao comprimento de onda mais curto dos elétrons, estruturas menores que 0,2 μm podem ser determinadas. A imagem produzida é tridimensional.	*Paramecium* SEM 25 μm	Estudar as características de superfície das células e dos vírus (normalmente ampliados em 1.000 a 10.000×).
Varredura por sonda			
Tunelamento	Utiliza uma fina sonda de metal que varre a amostra e produz uma imagem que revela as protuberâncias e depressões dos átomos na superfície da amostra. A potência de resolução é muito maior que a de um microscópio eletrônico. Uma preparação especial não é necessária.	Proteína RecA de *E. coli* STM 45 nm	Fornecer imagens muito detalhadas das moléculas no interior das células.
Força atômica	Utiliza uma sonda de metal e diamante que é levemente pressionada ao longo da superfície da amostra. Produz uma imagem tridimensional. Uma preparação especial não é necessária.	Toxina perfringolisina O de *Clostridium perfrigens* AFM 9 nm	Fornecer imagens tridimensionais de amostras biológicas em alta resolução em detalhes a um nível quase atômico, podendo avaliar propriedades físicas de amostras biológicas e processos moleculares.

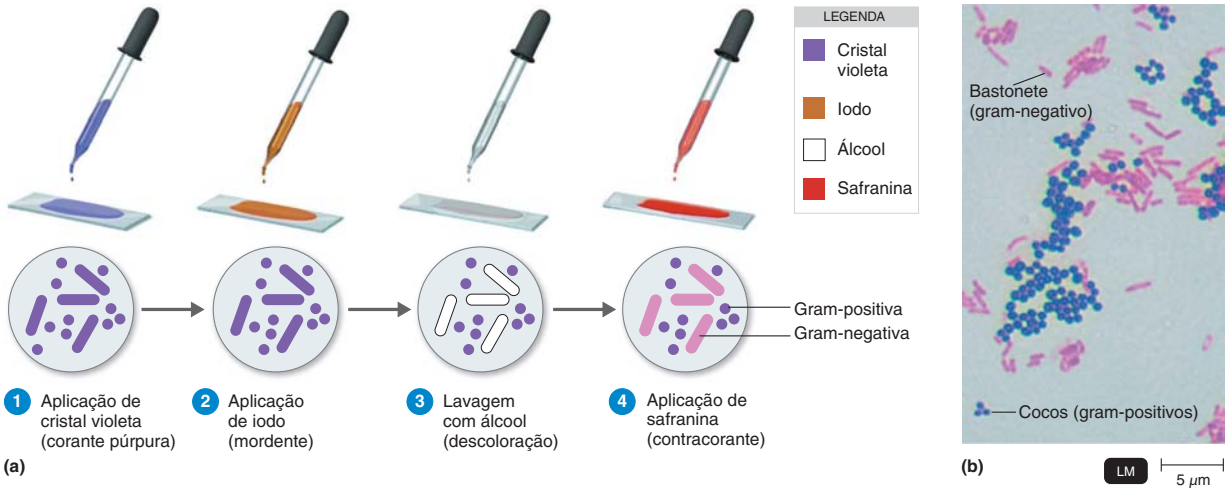


Figura 3.12 Coloração de Gram. (a) Procedimento. **(b)** Microfotografia de bactérias coradas pela coloração de Gram. Os cocos (em púrpura) são gram-positivos, e os bastonetes (em cor-de-rosa) são gram-negativos.

P Como a reação de Gram pode ser útil na prescrição de um tratamento com antibióticos?

de bactérias porque os íons negativos do corante são repelidos pela superfície bacteriana carregada negativamente; assim, a coloração cora o fundo. A preparação de bactérias incolores contra um fundo colorido é chamada de **coloração negativa**. Ela é valiosa para a observação geral de formas da célula, tamanhos e cápsulas, pois as células tornam-se altamente visíveis contra um fundo escuro contrastante (ver Figura 3.14a, p. 67). As distorções no tamanho e na forma da célula são minimizadas, uma vez que a fixação não é necessária e as células não são coradas. Exemplos de corantes ácidos são a eosina, a fucsina ácida e a nigrosina.

Para aplicar corantes ácidos ou básicos, os microbiologistas utilizam três tipos de técnicas de coloração: simples, diferencial e especial.

Colorações simples

Uma **coloração simples** é uma solução aquosa ou alcoólica de um único corante básico. Embora diferentes corantes se liguem especificamente a diferentes partes das células, o objetivo primário de uma coloração simples é destacar todo o microrganismo, para que as formas celulares e as estruturas básicas fiquem visíveis. Essa coloração é aplicada ao esfregaço fixado por um determinado período de tempo e, então, é lavada. A lâmina é seca e examinada. Algumas vezes, uma substância química é adicionada à solução para intensificar a coloração; este aditivo é denominado **mordente**. Uma função do mordente é aumentar a afinidade de uma coloração por uma amostra biológica; outra é revestir uma estrutura (como um flagelo) para torná-la mais espessa e mais fácil de ser vista após ser corada. Alguns dos corantes simples comumente utilizados em laboratório são o azul de metileno, a carbolfucsina, o cristal violeta e a safranina.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que uma coloração negativa não cora uma célula? **3-7**
- Por que a etapa de fixação é necessária para a maioria dos procedimentos de coloração? **3-8**

Colorações diferenciais

Ao contrário das colorações simples, as **colorações diferenciais** reagem de forma diferente com diferentes tipos de bactérias e, assim, podem ser utilizadas para realizar a distinção entre elas. As colorações diferenciais mais frequentemente utilizadas para bactérias são a coloração de Gram e a coloração acidorresistente.

Coloração de Gram

A **coloração de Gram** foi desenvolvida em 1884 pelo bacteriologista dinamarquês Hans Christian Gram. Ela é um dos procedimentos de coloração mais úteis, pois classifica as bactérias em dois grandes grupos: gram-positivas e gram-negativas.

Neste procedimento (**Figura 3.12a**):

1. Um esfregaço fixado em calor é coberto com um corante básico púrpura, geralmente cristal violeta. Uma vez que a coloração púrpura colore todas as células, ela é denominada **coloração primária**.
2. Após um curto período de tempo, o corante púrpura é lavado, e o esfregaço é recoberto com iodo, um mordente. Quando o iodo é lavado, ambas as bactérias gram-positivas e gram-negativas aparecem em cor violeta-escura ou púrpura.
3. A seguir, a lâmina é lavada com álcool ou com uma solução de álcool-acetona. Essa solução é um **agente descorante**, que remove a coloração púrpura das células de algumas espécies, mas não de outras.

4 O álcool é lavado, e a lâmina é então corada com safranina, um corante básico vermelho. O esfregaço é lavado novamente, seco com papel e examinado microscopicamente.

O corante púrpura e o iodo se combinam no citoplasma de cada bactéria, corando-a de violeta-escuro ou púrpura. As bactérias que retêm esta cor após a tentativa de descoloração com o álcool são classificadas como **gram-positivas**; as bactérias que perdem a coloração púrpura ou violeta-escura após a descoloração são classificadas como **gram-negativas** (Figura 3.12b). Como as bactérias gram-negativas se tornam incolores após a lavagem com álcool, elas não são mais visíveis. É por isso que o corante básico safranina é aplicado; ele cora a bactérias gram-negativas de cor-de-rosa. Os corantes como a safranina, que possuem uma cor contrastante com a coloração primária, são denominados **contracorantes**. Como as bactérias gram-positivas retêm a cor púrpura original, elas não são afetadas pelo contracorante safranina.

Como você verá no Capítulo 4, os diferentes tipos de bactérias reagem de modo distinto à coloração de Gram, pois diferenças estruturais em suas paredes celulares afetam a retenção ou a liberação de uma combinação de cristal violeta e iodo, denominada complexo cristal violeta-iodo (CV-I). Entre outras diferenças, as bactérias gram-positivas possuem uma parede celular de peptideoglicano mais espessa (dissacarídeos e aminoácidos) do que as bactérias gram-negativas. Além disso, as bactérias gram-negativas contêm uma camada de lipopolissacarídeo (lipídeos e polissacarídeos) como parte de sua parede celular (ver Figura 4.13, p. 82). Quando aplicados a células gram-positivas e gram-negativas, o cristal violeta e o iodo penetram facilmente nas células. No interior das células, o cristal violeta e o iodo se combinam, formando o complexo CV–I. Esse complexo é maior do que a molécula de cristal violeta que entra nas células. Devido ao seu tamanho, a molécula não pode ser lavada pelo álcool para fora da camada de peptideoglicano intacta das células gram-positivas. Consequentemente, as células gram-positivas retêm a cor do corante cristal violeta. Nas células gram-negativas, contudo, a lavagem com álcool rompe a camada externa de lipopolissacarídeo, e o complexo CV-I é removido através da camada delgada de peptideoglicano. Por isso, as células gram-negativas permanecem incolores até serem contracoradas com a safranina, quando tornam-se cor-de-rosa.

Em resumo, as células gram-positivas retêm o corante e permanecem com a cor púrpura. As células gram-negativas não retêm o corante; elas ficam incolores até serem contracoradas com um corante vermelho.

O método de Gram é uma das mais importantes técnicas de coloração na microbiologia médica. Todavia, os resultados da coloração de Gram não são universalmente aplicáveis, pois algumas células bacterianas coram-se fracamente ou não adquirem cor. A reação de Gram é mais consistente quando utilizada em bactérias jovens, em crescimento.

A reação de Gram de uma bactéria pode fornecer informações valiosas para o tratamento da doença. As bactérias gram-positivas tendem a ser destruídas mais facilmente por penicilinas e cefalosporinas. As bactérias gram-negativas geralmente são mais resistentes, uma vez que os antibióticos não podem penetrar a camada de lipopolissacarídeo. Parte da resistência a estes antibióticos entre ambas as bactérias gram-positivas e gram-negativas é devida à inativação bacteriana dos antibióticos.

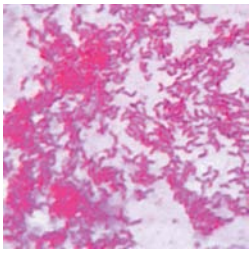
Coloração acidorresistente

Outra coloração diferencial importante (que diferencia bactérias em grupos distintos) é a **coloração acidorresistente**, que se liga fortemente apenas às bactérias que apresentam um material ceroso em suas paredes celulares. Os microbiologistas utilizam essa coloração para a identificação de todas as bactérias do gênero *Mycobacterium*, incluindo os dois patógenos importantes *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da tuberculose, e *Mycobacterium leprae*, o agente causador da hanseníase. Essa coloração também é utilizada na identificação de linhagens patogênicas do gênero *Nocardia*. As bactérias dos gêneros *Mycobacterium* e *Nocardia* são acidorresistentes.

No procedimento de coloração acidorresistente, o corante vermelho carbolfucsina é aplicado a um esfregaço fixado, e a lâmina é aquecida levemente por vários minutos. (O calor aumenta a penetração e a retenção do corante.) A seguir, a lâmina é resfriada e lavada com água. O esfregaço é tratado com álcool-ácido, um descolorante, que remove o corante vermelho das bactérias que não são acidorresistentes. Os microrganismos acidorresistentes retêm a cor vermelha ou rosa, pois a carbolfucsina é mais solúvel nos lipídeos da parede celular do que no álcool-ácido (**Figura 3.13**). Em bactérias que não são acidorresistentes, cujas paredes celulares não possuem os componentes lipídicos, a carbolfucsina é rapidamente removida durante a descoloração, deixando as células incolores. O esfregaço é, então, corado com o contracorante azul de metileno. As células que não são acidorresistentes aparecem azuis após a aplicação do contracorante.

Caso clínico

O poder de resolução do microscópio eletrônico é muito maior do que o do microscópio óptico. Essa alta resolução forneceu evidências claras da presença de bactérias espiraladas.



Embora o bismuto (o ingrediente principal do Pepto-Bismol) consiga matar o *H. pylori*, não é uma cura. O médico de Maryanne prescreveu o antibiótico claritromicina. No entanto, uma semana após o término do tratamento, os sintomas de Maryanne persistiram. Para analisar se ainda havia a presença de *H. pylori*, o seu médico pediu uma biópsia do estômago, a fim de obter uma amostra do revestimento mucoso do estômago de Maryanne. O laboratório utilizou um microscópio óptico e a coloração de Gram para visualização da amostra.

O que a coloração de Gram acima apresentou?

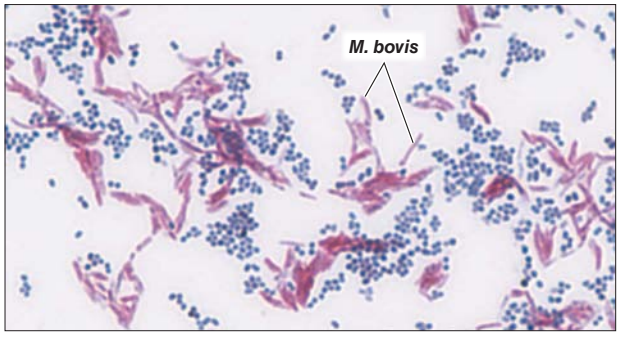


Figura 3.13 Bactérias acidorresistentes. As bactérias *Mycobacterium bovis* que infectaram esse tecido foram coradas de cor-de-rosa ou vermelho pela coloração acidorresistente. As células que não são acidorresistentes (*Staphylococcus*) estão coradas pelo contracorante azul de metileno.

P Por que *Mycobacterium tuberculosis* é facilmente identificável pela coloração acidorresistente?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a coloração de Gram é tão útil? **3-9**
- Qual coloração poderia ser utilizada para identificar micróbios dos gêneros *Mycobacterium* e *Nocardia*? **3-10**

Colorações especiais

As **colorações especiais** são utilizadas para corar porções dos microrganismos, como os endósporos, flagelos ou cápsulas.

Coloração negativa para cápsulas

Muitos microrganismos contêm uma cobertura gelatinosa, chamada de **cápsula**. (Discutiremos as cápsulas em nosso estudo da célula procariótica no Capítulo 4.) Na microbiologia médica, a demonstração da presença de uma cápsula é um modo de determinar a **virulência** do organismo, o grau em que um patógeno pode causar doença.

A coloração da cápsula é mais difícil do que outros procedimentos de coloração, uma vez que os materiais capsulares são solúveis em água e podem ser desalojados ou removidos durante a lavagem rigorosa. Para demonstrar a presença de cápsulas, um microbiologista pode misturar as bactérias em uma solução contendo uma fina suspensão coloidal de partículas coradas (geralmente com tinta da Índia ou nigrosina), a fim de fornecer um fundo contrastante e, então, corar as bactérias com uma coloração simples, como a safranina (**Figura 3.14a**). Devido à sua composição química, as cápsulas não reagem com a maioria dos corantes, como a safranina, e, desse modo, aparecem como halos circundando cada célula bacteriana.

Coloração para endósporos (esporos)

Um **endósporo** é uma estrutura especialmente resistente, dormente, formada dentro de uma célula que protege a bactéria de condições ambientais adversas. Embora os endósporos sejam relativamente incomuns nas células bacterianas, podem ser formados por alguns gêneros de bactérias. Os endósporos não podem ser corados pelos métodos comuns, como a coloração simples e

Resolução do caso clínico

Por ser gram-negativo, o *H. pylori* cora-se de cor-de-rosa devido ao contracorante. Os resultados do laboratório indicaram que o *H. pylori* ainda estava presente no revestimento do estômago de Maryanne. Suspeitando que a bactéria fosse resistente à claritromicina, o médico de Maryanne prescreveu agora tetraciclina e metronidazol. Dessa vez, os sintomas de Maryanne não retornaram. Pouco tempo depois, ela se recupera e retorna ao seu escritório em tempo integral.

52 61 66 **67**

Figura 3.14 Colorações especiais. (a) A coloração da cápsula fornece um fundo contrastante, de forma que as cápsula destas bactérias, *Klebsiella pneumoniae,* aparecem como áreas claras circundando as células coradas. **(b)** Os endósporos são observados como esferas de cor verde nas células em forma de bacilo da bactéria *Bacillus cereus,* utilizando a coloração de endósporo de Schaeffer-Fulton. **(c)** Os flagelos aparecem como extensões onduladas das extremidades destas células da bactéria *Spirillum volutans.* Em relação ao corpo da célula, os flagelos encontram-se muito mais espessos que o normal, pois ocorreu um acúmulo de camadas do corante, devido ao tratamento da amostra com um mordente.

P Qual a importância das cápsulas, dos endósporos e dos flagelos para as bactérias?

Tabela 3.3 Resumo dos vários tipos de colorações e suas aplicações

Coloração	Principais usos
Simples (azul de metileno, carbolfucsina, cristal violeta, safranina)	Utilizada para destacar os microrganismos e para determinar as formas e os arranjos celulares. Uma solução aquosa ou alcoólica de um único corante básico cora as células. (Algumas vezes, um mordente é adicionado para intensificar a coloração.)
Diferencial	Utilizada para distinguir diferentes tipos de bactérias.
Gram	Classifica as bactérias em dois grandes grupos: gram-positivas e gram-negativas. As bactérias gram-positivas retêm o corante cristal violeta e adquirem a cor púrpura. As bactérias gram-negativas não retêm o cristal violeta e permanecem incolores, até serem contracoradas com safranina, quando tornam-se cor-de-rosa.
Acidorresistente	Utilizada para distinguir espécies de *Mycobacterium* e algumas espécies de *Nocardia*. As bactérias acidorresistentes, uma vez coradas com carbolfucsina e tratadas com álcool-ácido, permanecem coradas em cor-de-rosa ou vermelho, uma vez que retêm a coloração da carbolfucsina. As bactérias que não são acidorresistentes, quando coradas e tratadas da mesma forma e, em seguida, coradas com azul de metileno, aparecem azuis, uma vez que perdem a coloração da carbolfucsina e tornam-se aptas a aceitar a coloração do azul de metileno.
Especial	Utilizada para corar e isolar várias estruturas, como cápsulas, endósporos e flagelos; algumas vezes usada como auxiliar de diagnósticos.
Negativa	Utilizada para demonstrar a presença de cápsulas. Uma vez que as cápsulas não reagem com a maioria dos corantes, apresentam-se como halos incolores em torno das células bacterianas, destacando-se contra um fundo escuro.
Endósporo	Utilizada para detectar a presença de endósporos nas bactérias. Quando o verde malaquita é aplicado a um esfregaço de células bacterianas fixado pelo calor, o corante penetra nos endósporos e os pinta de verde. Quando a safranina (vermelha) é adicionada, cora o restante das células de vermelho ou cor-de-rosa.
Flagelo	Utilizada para demonstrar a presença de flagelos. Um mordente é usado para aumentar os diâmetros dos flagelos até que se tornem visíveis microscopicamente quando corados com carbolfucsina.

a coloração de Gram, uma vez que os corantes não conseguem penetrar na parede do endósporo.

A coloração de endósporos mais comumente utilizada é a *coloração de endósporos de Schaeffer-Fulton* (Figura 3.14b). O verde de malaquita, a coloração primária, é aplicado a um esfregaço fixado com calor e aquecido em vapor por cerca de cinco minutos. O calor auxilia a coloração a penetrar na parede do endósporo. Então, a preparação é lavada por cerca de 30 segundos com água, para remover o verde malaquita de todas as partes da célula, exceto dos endósporos. A seguir, a safranina, um contracorante, é aplicada ao esfregaço para corar as porções da célula que não os endósporos. Em um esfregaço corretamente preparado, os endósporos aparecem em verde dentro de células vermelhas ou rosadas. Uma vez que os endósporos são altamente refráteis, eles podem ser detectados utilizando-se um microscópio óptico quando não corados, porém, sem uma coloração especial, eles não podem ser diferenciados das inclusões de material armazenado.

Coloração dos flagelos

Os **flagelos** bacterianos são estruturas de locomoção muito pequenas para serem vistas ao microscópio óptico sem coloração. Um procedimento tedioso e delicado de coloração utiliza um mordente e o corante carbolfucsina para aumentar os diâmetros dos flagelos até que eles se tornem visíveis ao microscópio óptico (Figura 3.14c). Os microbiologistas utilizam o número e o arranjo dos flagelos como auxiliares de diagnóstico.

Um resumo das colorações é apresentado na **Tabela 3.3**. Nos próximos capítulos, examinaremos em detalhes as estruturas dos micróbios e como eles se protegem, nutrem e reproduzem.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como os endósporos não corados aparecem? E os endósporos corados? **3-11**

Resumo para estudo

Unidades de medida (p. 52)

1. Os microrganismos são medidos em micrômetros, μm (10^{-6} m), e em nanômetros, nm (10^{-9} m).

Microscopia: os instrumentos (pp. 52-62)

1. Um microscópio simples possui uma lente; um microscópio composto possui múltiplas lentes.

Microscopia óptica (pp. 53-59)

2. O microscópio mais comum usado em análises microbiológicas é o microscópio óptico composto (MO).
3. A ampliação total de um objeto é calculada multiplicando-se a ampliação da lente objetiva pela ampliação da lente ocular.
4. O microscópio óptico composto utiliza luz visível.
5. A resolução máxima, ou a potência de resolução (a capacidade em distinguir dois pontos) de um microscópio óptico composto é de 0,2 μm; a ampliação máxima é de 2.000×.
6. As amostras são coradas para aumentar a diferença entre os índices de refração da amostra e do meio.
7. O óleo de imersão é utilizado com lentes de imersão para reduzir a perda de luz entre a lâmina e a lente.
8. A iluminação em campo claro é utilizada para esfregaços corados.
9. As células não coradas são observadas de modo mais eficiente utilizando-se a microscopia de campo escuro, contraste de fase ou CID.
10. O microscópio de campo escuro mostra uma silhueta de luz de um organismo contra um fundo escuro. Esse tipo de microscopia é mais útil para detectar a presença de organismos extremamente pequenos.
11. Um microscópio de contraste de fase agrupa os raios de luz diretos e refletidos ou difratados (em fase) para formar uma imagem da amostra na lente ocular. Esse tipo de microscopia permite a observação detalhada de organismos vivos.
12. O microscópio CID fornece uma imagem colorida, tridimensional de células vivas.
13. Na microscopia de fluorescência, as amostras são primeiramente marcadas com fluorocromos e, então, visualizadas em um microscópio composto, utilizando-se uma fonte de luz ultravioleta.
14. Os microrganismos aparecem como objetos luminosos contra um fundo escuro.
15. A microscopia de fluorescência é usada principalmente em um procedimento diagnóstico denominado técnica de anticorpo fluorescente (AF) ou imunofluorescência.
16. Na microscopia confocal, uma amostra é corada com um corante fluorescente, sendo, então, iluminada com raios de luz de baixo comprimento de onda.
17. Utilizando um computador para o processamento das imagens, podem-se obter imagens bi ou tridimensionais das células.

Microscopia de dois fótons (p. 58)

18. Na microscopia de dois fótons, uma amostra viva é corada com um corante fluorescente e iluminada com raios de luz de comprimento de onda longo.

Microscopia acústica de varredura (p. 59)

19. A microscopia acústica de varredura (MAV) tem como base a interpretação de ondas sonoras através de uma amostra.
20. É utilizada para o estudo de células vivas aderidas a superfícies, como biofilmes.

Microscopia eletrônica (pp. 59-61)

21. Em vez de luz, um feixe de elétrons é utilizado em um microscópio eletrônico.
22. Em vez de lentes de vidro, eletromagnetos controlam o foco, a iluminação e a ampliação.
23. Cortes delgados de organismos podem ser observados em uma microfotografia eletrônica produzida utilizando-se um microscópio eletrônico de transmissão (MET). Ampliação: 10.000 a 100.000×. Potência de resolução: 10 pm.
24. Imagens tridimensionais das superfícies de um microrganismo podem ser obtidas com um microscópio eletrônico de varredura (MEV). Ampliação: 1.000 a 10.000×. Resolução: 10 nm.

Microscopia de varredura por sonda (pp. 61-62)

25. A microscopia de tunelamento (MT) e a microscopia de força atômica (MFA) produzem imagens tridimensionais da superfície de uma molécula.

Preparação de amostras para a microscopia óptica (pp. 62-68)

Preparando esfregaços para coloração (pp. 62-65)

1. Realizar uma coloração significa corar um microrganismo com um corante para tornar algumas de suas estruturas mais visíveis.
2. A fixação utiliza calor ou álcool para matar e aderir os microrganismos a uma lâmina.
3. Um esfregaço é um filme delgado de material utilizado para o exame microscópico.
4. As bactérias são carregadas negativamente, e o íon positivo colorido de um corante básico irá corar as células bacterianas.
5. O íon negativo colorido de um corante ácido irá corar o fundo de um esfregaço bacteriano; uma coloração negativa é produzida.

Coloração simples (p. 65)

6. Uma coloração simples é uma solução aquosa ou alcoólica de um único corante básico.
7. Um mordente pode ser usado para aumentar a ligação entre o corante e a amostra.

Colorações diferenciais (pp. 65-67)

8. As colorações diferenciais, como a coloração de Gram e a coloração acidorresistente, diferenciam as bactérias de acordo com suas reações aos corantes.
9. O procedimento de coloração de Gram utiliza um corante púrpura, iodo como mordente, um álcool para a descoloração e um contracorante vermelho.
10. As bactérias gram-positivas permanecem púrpuras após a descoloração; as bactérias gram-negativas não, e aparecem em cor-de-rosa devido ao contracorante.
11. Os micróbios acidorresistentes, como os membros do gênero *Mycobacterium* e *Nocardia*, retêm a carbolfucsina após a etapa de descoloração com álcool-ácido e aparecem vermelhos; os micróbios que não são acidorresistentes captam o contracorante azul de metileno e aparecem azuis.

Colorações especiais (pp. 67-68)

12. A coloração negativa é utilizada para tornar visíveis as cápsulas microbianas.
13. A coloração de endósporos e flagelos são colorações especiais utilizadas para visualizar estruturas específicas nas células bacterianas.

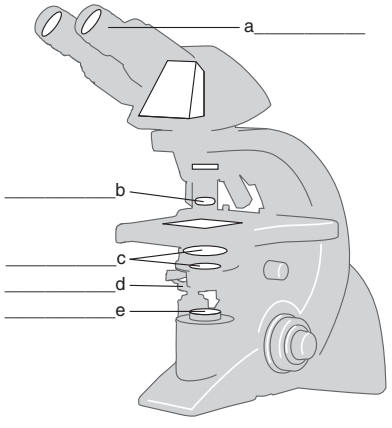
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Preencha as seguintes lacunas:
   - **a.** 1 μm = ____ m
   - **b.** 1 _____ = 10^{-9} m
   - **c.** 1 μm =_____ nm
2. Que tipo de microscópio seria o melhor para se observar cada um dos seguintes itens?
   - **a.** Um esfregaço bacteriano corado.
   - **b.** Células bacterianas não coradas quando as células são pequenas e não há necessidade de detalhes.
   - **c.** Tecido vivo não corado quando se deseja observar mais detalhes intracelulares.
   - **d.** Uma amostra que emite luz quando iluminada com luz ultravioleta.
   - **e.** Detalhes intracelulares de uma célula que possui 1 μm de comprimento.
   - **f.** Células vivas não coradas em que as estruturas intracelulares são mostradas em cores.
3. DESENHE Identifique as partes de um microscópio óptico composto na figura abaixo e, então, desenhe a trajetória percorrida pela luz a partir do iluminador até o seu olho.



4. Calcule a ampliação total do núcleo de uma célula sendo observada em um microscópio óptico composto com uma lente ocular de 10× e uma lente de imersão em óleo.
5. A ampliação máxima de um microscópio composto é **(a)** _____; do que a de um microscópio eletrônico, (b) _____. A resolução máxima de um microscópio composto é (c) _____; do que a de um microscópio eletrônico, (d) _____. Uma vantagem da microscopia eletrônica de varredura em relação à microscopia eletrônica de transmissão é (e) _____.
6. Por que é usado um mordente na coloração de Gram? E na coloração de flagelos?
7. Qual o propósito do uso de um contracorante na coloração acidorresistente?
8. Qual o objetivo do uso de um descolorante na coloração de Gram? E na coloração acidorresistente?
9. Preencha a tabela abaixo em relação à coloração de Gram:

	Aparência após esta etapa	
Etapas	**Células gram-positivas**	**Células gram-negativas**
Cristal violeta	a. _____	e. _____
Iodo	b. _____	f. _____
Álcool-acetona	c. _____	g. _____
Safranina	d. _____	h. _____

10. NOMEIE Uma amostra de escarro de Calle, um elefante asiático de 30 anos de idade, foi esfregado em uma lâmina e deixado para secar ao ar. O esfregaço foi fixado, coberto com carbolfucsina e aquecido por cinco minutos. Após uma lavagem com água, foi adicionado álcool-ácido ao esfregaço por 30 segundos. Finalmente, o esfregaço foi corado com azul de metileno por 30 segundos, lavado com água e secado. Ao examinar a amostra em uma ampliação de 1.000×, o veterinário do zoológico observou a presença de bastonetes vermelhos na lâmina. Qual micróbio esse resultado sugere?

Múltipla escolha

1. Suponha que você tenha corado uma amostra de *Bacillus* aplicando uma solução de verde malaquita aquecida e, então, contracorou com safranina. Olhando no microscópio, as estruturas verdes são:
   - **a.** paredes celulares.
   - **b.** cápsulas.
   - **c.** endósporos.
   - **d.** flagelos.
   - **e.** impossíveis de serem identificadas.
2. Imagens tridimensionais de células vivas podem ser obtidas com:
   - **a.** microscopia de campo escuro.
   - **b.** microscopia de fluorescência.
   - **c.** microscopia eletrônica de transmissão.
   - **d.** microscopia confocal.
   - **e.** microscopia de contraste de fase.
3. A carbolfucsina pode ser usada como um corante simples e como um corante negativo. Como corante simples, o pH deve ser:
   - **a.** 2.
   - **b.** maior do que a coloração negativa.
   - **c.** menor do que a coloração negativa.
   - **d.** a mesma da coloração negativa.
4. Examinando a célula de um microrganismo fotossintetizante, você observa que os cloroplastos são verdes na microscopia de campo claro e vermelhos na microscopia de fluorescência. Você conclui:
   - **a.** que a clorofila é fluorescente.
   - **b.** que a ampliação distorceu a imagem.
   - **c.** que você não está observando a mesma estrutura em ambos os microscópios.
   - **d.** que a coloração mascarou a cor verde.
   - **e.** nenhuma das alternativas.

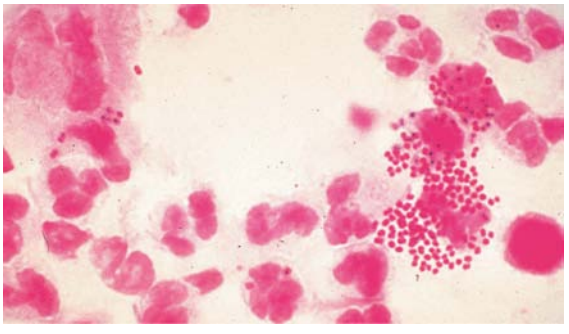
5. Qual das seguintes opções *não* corresponde a um par funcionalmente análogo de corantes?
   a. nigrosina e verde malaquita.
   b. cristal violeta e carbolfucsina.
   c. safranina e azul de metileno.
   d. etanol-acetona e álcool-ácido.
   e. todos os pares acima são funcionalmente análogos.
6. Em qual das opções a seguir o par está *incorreto*?
   a. cápsula – coloração negativa.
   b. arranjo celular – coloração simples.
   c. tamanho celular – coloração negativa.
   d. coloração de Gram – identificação bacteriana.
   e. nenhuma das alternativas.
7. Suponhamos que você esteja corando uma amostra de *Clostridium* aplicando um corante básico, carbolfucsina, utilizando calor, descolorindo com álcool-ácido e contracorando com um corante ácido, nigrosina. Pelo microscópio, os endósporos aparecem 1, e as células estão coradas de 2.
   a. 1 – vermelhos; 2 – preto.
   b. 1 – pretos; 2 – incolores.
   c. 1 – incolores; 2 – preto.
   d. 1 – vermelhos; 2 – incolores.
   e. 1 – pretos; 2 – vermelho.
8. Imagine que você está observando um campo microscópico de uma amostra corada pelo método de Gram, com cocos vermelhos e bacilos azuis. Você pode concluir com segurança que:
   a. houve um erro na coloração.
   b. são duas espécies diferentes.
   c. as células bacterianas estão velhas.
   d. as células bacterianas estão jovens.
   e. nenhuma das alternativas.
9. Em 1996, os cientistas descreveram uma nova tênia que havia matado ao menos uma pessoa. O exame inicial da massa abdominal do paciente mais provavelmente foi realizado utilizando-se:
   a. microscopia de campo claro.
   b. microscopia de campo escuro.
   c. microscopia eletrônica.
   d. microscopia de contraste de fase.
   e. microscopia de fluorescência.
10. Qual das seguintes alternativas *não* corresponde a uma modificação do microscópio óptico composto?
    a. microscopia de campo claro.
    b. microscopia de campo escuro.
    c. microscopia eletrônica.
    d. microscopia de contraste de fase.
    e. microscopia de fluorescência.

Análise

1. Durante uma coloração de Gram, uma etapa pode ser omitida e ainda assim permitir a diferenciação entre células gram-positivas e gram-negativas. Qual seria ela?
2. Utilizando um bom microscópio óptico composto, com uma potência de resolução de 0,3 μm, uma lente ocular de 10×, e uma lente de imersão em óleo de 100×, você seria capaz de discernir dois objetos separados por 3 μm? 0,3 μm? 300 nm?
3. Por que a coloração de Gram não é recomendada para uso em bactérias acidorresistentes? Se você realizasse uma coloração de Gram em bactérias acidorresistentes, qual seria sua reação de Gram? Qual a reação de Gram para bactérias que não são acidorresistentes?
4. Os endósporos podem ser vistos como estruturas refráteis em meio a células não coradas e como áreas incolores em meio a células coradas pelo método de Gram. Por que é necessária uma coloração para verificar a presença de endósporos?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Em 1882, o bacteriologista alemão Paul Erhlich descreveu um método para corar *Mycobacterium* e observou: "Pode ser que todos os agentes desinfetantes que são ácidos não exerçam nenhum efeito sobre este bacilo (da tuberculose), e teremos de nos limitar aos agentes alcalinos". Como ele chegou a essa conclusão sem testar os desinfetantes?
2. O diagnóstico laboratorial da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* tem como base o exame microscópico de amostras de pus coradas pelo método de Gram. Identifique a bactéria nesta microfotografia óptica. Qual é a doença?



3. Imagine que você está observando uma amostra de secreção vaginal corada pelo método de Gram. Células vermelhas grandes e nucleadas (10 μm) são recobertas por pequenas células azuis (0,5 μm de largura por 1,5 μm de comprimento) em suas superfícies. Qual a explicação mais provável para a ocorrência de células vermelhas e azuis?

Na clínica

Como enfermeira(o) pediátrica(o), você atende uma paciente de 8 anos, Sophia, que acabou de ser diagnosticada com infecção do trato urinário (ITU). Você orienta a mãe de Sophia que ITUs são bastante comuns em crianças, sobretudo em meninas. Ao entregar à mãe uma prescrição para estreptomicina, ela questiona por que Sophia simplesmente não pode ser tratada de novo com penicilina – este foi o fármaco que ela recebeu no último inverno para tratar uma infecção no tórax.

Dica: leia sobre a parede celular nas páginas 80 a 85.

4 Anatomia funcional de células procarióticas e eucarióticas

Apesar de sua complexidade e variedade, todas as células vivas podem ser classificadas em dois grupos, procarióticas e eucarióticas, com base em certas características funcionais e estruturais. Em geral, os procariotos são estruturalmente mais simples e menores que os eucariotos. O DNA (material genético) dos procariotos é arranjado em um cromossomo simples e circular, não sendo circundado por uma membrana; o DNA dos eucariotos é encontrado em cromossomos múltiplos em um núcleo circundado por uma membrana. Procariotos não têm organelas revestidas por membranas, as quais são estruturas celulares especializadas com funções específicas.

Plantas e animais são inteiramente compostos por células eucarióticas. No mundo microbiano, as bactérias e as arqueias são procariotos. Outros microrganismos celulares – fungos (leveduras e bolores), protozoários e algas – são eucariotos. As células eucarióticas e procarióticas podem ser circundadas por um glicocálice viscoso. Na natureza, a maioria das bactérias encontra-se aderida a superfícies sólidas, incluindo outras células, em vez de desprendidas. O glicocálice é a "cola" que mantém as células no lugar. As bactérias *Serratia*, na fotografia, estão aderidas a um plástico; o glicocálice viscoso desidratou durante a preparação e análise microscópica, aparecendo na forma de filamentos. Um exemplo do problema dos biofilmes nos suprimentos de água hospitalares é descrito no Caso clínico.

Bactérias *Serratia* aderidas a um plástico.

Comparando as células procarióticas e eucarióticas: visão geral

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-1 Comparar a estrutura celular de procariotos e eucariotos.

Procariotos e eucariotos contêm ácidos nucleicos, proteínas, lipídeos e carboidratos. Eles usam os mesmos tipos de reações químicas para metabolizar o alimento, formar proteínas e armazenar energia. É principalmente a estrutura das paredes celulares e membranas, e a ausência de *organelas* (estruturas celulares especializadas que possuem funções específicas) que distinguem procariotos de eucariotos. As principais características diferenciais dos **procariotos** (derivado do termo grego que significa pré-núcleo) são as seguintes:

1. Em geral, seu DNA não está envolto por membrana e consiste em um único cromossomo, arranjado de forma circular. *Gemma obscuriglobus* tem uma membrana dupla circundando o seu núcleo. (Algumas bactérias, como *Vibrio cholerae,* possuem dois cromossomos, ao passo que outras possuem um cromossomo com arranjo linear.)
2. Seu DNA não está associado com histonas (proteínas cromossômicas especiais, encontradas em eucariotos); outras proteínas estão associadas ao DNA.
3. Em geral, não possuem organelas. Avanços na área de microscopia revelaram a existência de algumas organelas envoltas por membrana (p. ex., algumas inclusões). No entanto, os procariotos não apresentam outras organelas revestidas por membrana, como núcleo, mitocôndria e cloroplastos.
4. Suas paredes celulares quase sempre contêm o polissacarídeo complexo peptideoglicano.
5. Normalmente se dividem por **fissão binária**, de forma que o DNA é copiado, e a célula se divide em duas. Isso envolve menos estruturas e processos do que a divisão celular eucariótica.

Os **eucariotos** (do grego, núcleo verdadeiro) possuem as seguintes características:

1. Seu DNA é encontrado no núcleo das células, que é separado do citoplasma por uma membrana nuclear, em cromossomos múltiplos.
2. Seu DNA está consistentemente associado a proteínas cromossômicas, denominadas histonas, e a outras proteínas.
3. Eles possuem diversas organelas revestidas por membranas, incluindo mitocôndrias, retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, lisossomos e, às vezes, cloroplastos.
4. Suas paredes celulares, quando presentes, são quimicamente simples.
5. A divisão celular normalmente envolve a mitose, na qual os cromossomos são replicados e um conjunto idêntico é distribuído em cada um dos dois núcleos. A divisão do citoplasma e de outras organelas segue-se a esse processo, de modo que haverá a produção de duas células idênticas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a principal característica que diferencia procariotos de eucariotos? **4-1**

Caso clínico: detectando a infecção

Irene Matthews, enfermeira responsável pelo controle de infecções, vive um dilema. Três pacientes em seu hospital contraíram septicemia bacteriana pós-procedimento. Todos apresentaram febre e pressão arterial perigosamente baixa. Os pacientes estão em diferentes unidades e foram submetidos a procedimentos distintos. O primeiro paciente, Joe, operário de obras de 32 anos de idade, está se recuperando de uma cirurgia no manguito rotador. Ele está com saúde relativamente boa. A segunda paciente, Jessie, estudante de 16 anos em tratamento intensivo, está em condições críticas após um acidente de carro. Ela está sob ventilação mecânica e não consegue respirar sem o auxílio de aparelhos. A terceira paciente, Maureen, avó de 57 anos, está se recuperando de uma cirurgia de revascularização miocárdica. Até onde Irene consegue dizer, a única coisa que esses pacientes possuem em comum é o agente infeccioso – *Klebsiella pneumoniae*.

De que maneira três pacientes, em diferentes unidades de um hospital, contraíram *Klebsiella pneumoniae*? Leia mais para descobrir.

73 83 85 91 94

A célula procariótica

Os procariotos compõem um vasto grupo de organismos unicelulares muito pequenos, que incluem as bactérias e as arqueias. A maioria dos procariotos faz parte do grupo das bactérias. Embora bactérias e arqueias pareçam semelhantes, a sua composição química é diferente. As milhares de espécies de bactérias são diferenciadas por muitos fatores, incluindo a morfologia (forma), composição química, necessidades nutricionais, atividades bioquímicas e fontes de energia. Estima-se que 99% das bactérias na natureza existam na forma de biofilmes (ver pp. 54 e 156-157).

O tamanho, a forma e o arranjo das células bacterianas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-2 Identificar as três formas básicas das bactérias.

A maioria das bactérias varia de 0,2 a 2 μm de diâmetro e de 2 a 8 μm de comprimento. Elas podem ter formato de esfera (**cocos**, que significa frutificação), de bastão (**bacilos**, que significa bastonete ou bengala) e de **espiral**.

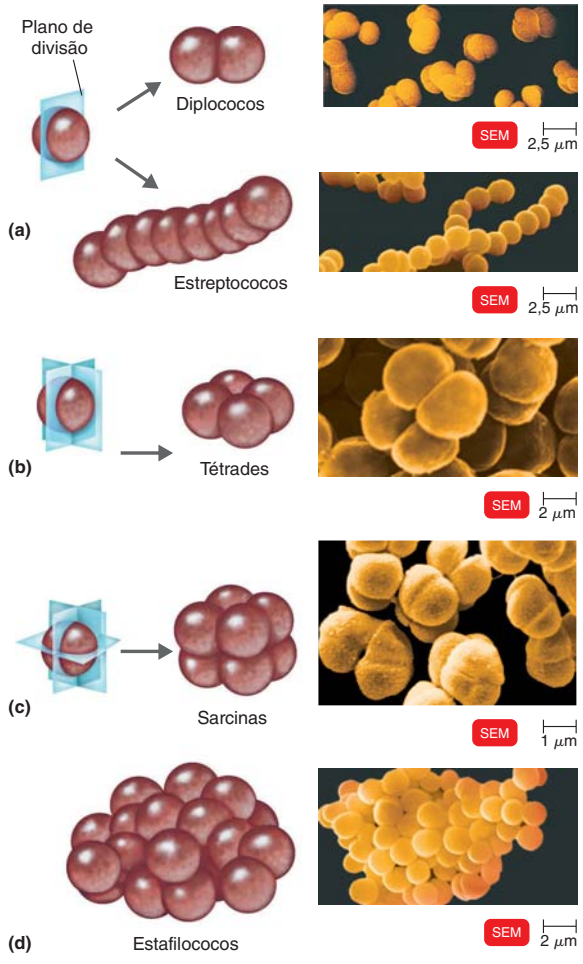


Figura 4.1 Arranjos dos cocos. (a) A divisão em um único plano produz diplococos e estreptococos. **(b)** A divisão em dois planos produz tétrades. **(c)** A divisão em três planos produz sarcinas, e **(d)** a divisão em múltiplos planos produz estafilococos.

P Como os planos de divisão determinam o arranjo celular?

Os cocos geralmente são redondos, mas podem ser ovais, alongados ou achatados em uma das extremidades. Quando os cocos se dividem para se reproduzir, as células podem permanecer ligadas umas às outras. Os cocos que permanecem em pares após a divisão são chamados de **diplococos**; aqueles que se dividem e permanecem ligados uns aos outros em forma de cadeia são chamados de **estreptococos** (Figura 4.1a). Aqueles que se dividem em dois planos e permanecem em grupos de quatro são conhecidos como **tétrades** (Figura 4.1b). Os que se dividem em três planos e permanecem ligados uns aos outros em grupos de oito, em forma de cubo, são chamados de **sarcinas** (Figura 4.1c). Aqueles que se dividem em múltiplos planos e formam agrupamentos em formato de cacho de uva ou lâminas amplas são chamados de **estafilococos** (Figura 4.1d). Muitas vezes, essas características do grupo são úteis na identificação de certos cocos.

Os bacilos se dividem somente ao longo de seu eixo curto; portanto, existe um menor número de agrupamentos de bacilos que de cocos. A maioria dos bacilos se apresenta como bastonetes simples, chamados de **bacilo único**. (Figura 4.2a). Os **diplobacilos** se apresentam em pares após a divisão (Figura 4.2b), e os **estreptobacilos** aparecem em cadeias (Figura 4.2c). Alguns bacilos possuem a aparência de "canudinhos". Outros possuem extremidades cônicas, como charutos. Outros ainda são ovais e tão parecidos com os cocos que são chamados de **cocobacilos** (Figura 4.2d).

O nome "bacilo" tem dois significados em microbiologia. Como acabamos de utilizar, a palavra bacilo se refere a uma forma bacteriana. Quando escrito em latim, em letra maiúscula e em itálico, refere-se a um gênero específico. Por exemplo, a bactéria *Bacillus anthracis* é o agente do antraz. As células bacilares geralmente formam cadeias longas e emboladas (Figura 4.3).

As bactérias espirais têm uma ou mais curvaturas; elas nunca são retas. As bactérias que se assemelham a bastões curvos são chamadas de **vibriões** (Figura 4.4a). Outras, chamadas de **espirilos**, possuem forma helicoidal, como um saca-rolha, e corpo bastante rígido (Figura 4.4b). Já outro grupo de espirais tem forma helicoidal e flexível; são chamados de **espiroquetas** (Figura 4.4c). Ao contrário dos espirilos, que utilizam um apêndice externo para se mover, semelhante a uma hélice e chamado de flagelo, as espiroquetas movem-se através de filamentos axiais, os quais lembram um flagelo, mas estão contidos dentro de uma bainha externa flexível. Existem também procariotos em forma de estrela e retangulares (Figura 4.5).

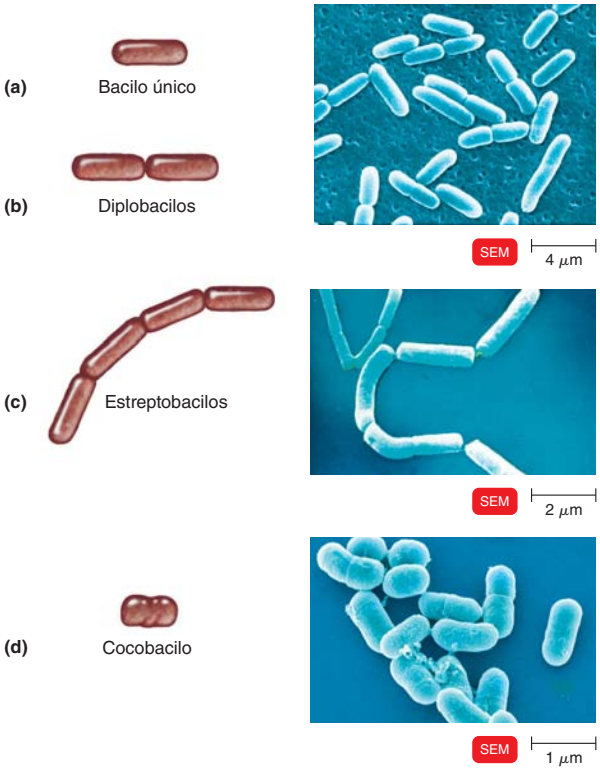


Figura 4.2 Bacilos. (a) Bacilo único. **(b)** Diplobacilos. Na microfotografia superior, alguns pares de bacilos unidos servem como exemplo de diplobacilos. **(c)** Estreptobacilos. **(d)** Cocobacilo.

P Por que os bacilos não formam tétrades ou agrupamentos?

Figura 4.3 ***Bacillus anthracis*** **coradas pelo método Gram.** À medida que as células de *Bacillus* envelhecem, suas paredes afinam e sua reação à colocação Gram torna-se variável.

P Qual é a diferença entre os termos bacilo e *Bacillus*?

A forma de uma bactéria é determinada pela hereditariedade. Geneticamente, a maioria das bactérias é **monomórfica**; ou seja, mantém uma forma única. No entanto, várias condições ambientais podem alterar a sua forma. Se a forma é alterada, a identificação torna-se difícil. Além disso, algumas bactérias, como *Rhizobium* e *Corynebacterium*, são geneticamente **pleomórficas**, ou seja, elas podem apresentar muitas formas, não apenas uma.

A estrutura de uma célula procariótica típica é mostrada na **Figura 4.6**. Discutiremos seus componentes de acordo com a seguinte organização: estruturas externas à parede celular, a parede celular em si e as estruturas internas a ela.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como você pode identificar os estreptococos em um microscópio? **4-2**

Estruturas externas à parede celular

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-3 Descrever a estrutura e a função do glicocálice.

4-4 Diferenciar flagelos, filamentos axiais, fímbrias e os *pili*.

Entre as possíveis estruturas externas da parede extracelular dos procariotos estão o glicocálice, os flagelos, os filamentos axiais, as fímbrias e os *pili*.

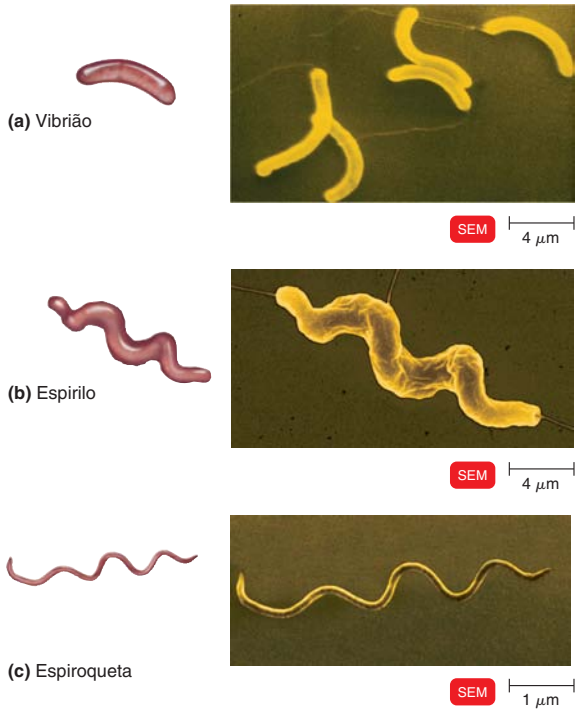


Figura 4.4 **Bactérias espirais.**

P Qual é a característica marcante das bactérias espiroquetas?

Glicocálice

Muitos procariotos secretam na sua superfície uma substância denominada glicocálice. **Glicocálice** (que significa revestimento de açúcar) é o termo geral usado para as substâncias que envolvem as células. O glicocálice bacteriano é um polímero viscoso e gelatinoso que está situado externamente à parede celular e é composto por polissacarídeo, polipeptídeo ou ambos. Sua composição química varia amplamente entre as espécies. Em grande parte, ele é produzido dentro da célula e secretado para a superfície celular. Se a substância é organizada e está firmemente aderida à parede celular, o glicocálice é descrito como **cápsula**. A presença de uma cápsula pode ser determinada utilizando-se uma coloração negativa, descrita

ASM: as bactérias possuem estruturas celulares únicas que são alvos para antibióticos, para a imunidade e para a infecção por fagos.

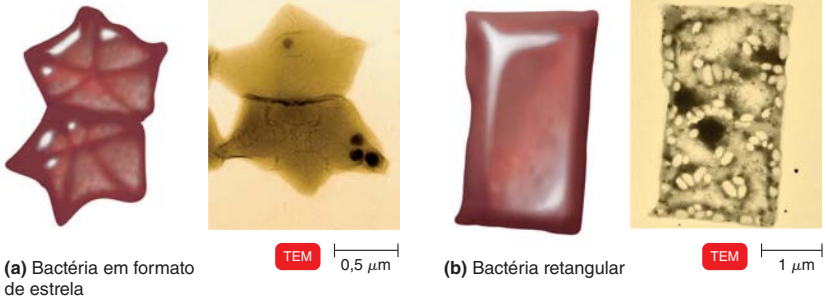


Figura 4.5 **Procariotos em forma de estrela e retangulares.** **(a)** *Stella* (forma de estrela). **(b)** *Haloarcula*, um gênero de arqueia halofílica (células retangulares).

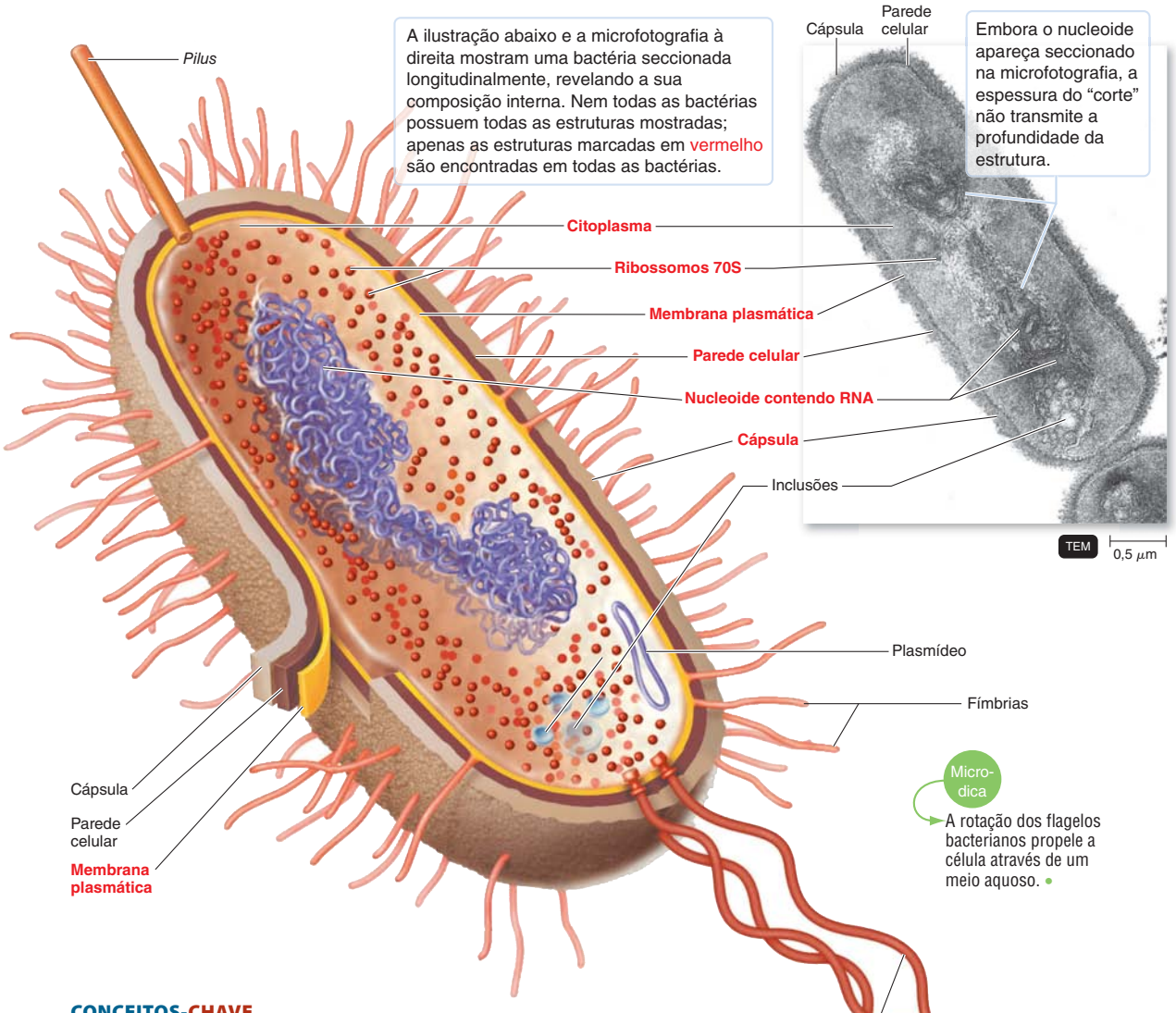
P Quais as formas comuns das bactérias?

FIGURA DE BASE 4.6

A estrutura de uma célula procariótica

A ilustração abaixo e a microfotografia à direita mostram uma bactéria seccionada longitudinalmente, revelando a sua composição interna. Nem todas as bactérias possuem todas as estruturas mostradas; apenas as estruturas marcadas em vermelho são encontradas em todas as bactérias.

Embora o nucleoide apareça seccionado na microfotografia, a espessura do "corte" não transmite a profundidade da estrutura.



Micro-dica

A rotação dos flagelos bacterianos propele a célula através de um meio aquoso.

CONCEITOS-CHAVE

- Esta célula procariótica apresenta as estruturas típicas que podem ser encontradas nas bactérias. As células procarióticas geralmente não possuem organelas envoltas por membranas. Todas as bactérias possuem citoplasma, ribossomos, uma membrana plasmática e um nucleoide. Quase todas as bactérias possuem parede celular.
- Algumas estruturas desempenham papéis específicos, por exemplo: na virulência bacteriana (cápsula), na identificação bacteriana (parede celular ou flagelos), e como alvos de alguns agentes antimicrobianos (parede celular).
- Os plasmídeos codificam informações como genes de resistência a antibióticos ou para a produção de toxinas. Pode haver troca de plasmídeos entre as bactérias.

(a) Peritríquio **(b)** Polar **(c)** Lofotríquio e polar **(d)** Anfitríquio e polar

Figura 4.7 Arranjos dos flagelos bacterianos.

P Nem todas as células procarióticas possuem flagelos. Como uma bactéria que não possui flagelos é chamada?

no Capítulo 3 (ver Figura 3.14, p. 67). Se a substância não é organizada e está fracamente aderida à parede celular, o glicocálice é descrito como uma **camada limosa**.

Em certas espécies, as cápsulas são importantes para a contribuição da virulência bacteriana (medida do grau em que um patógeno causa doença). As cápsulas frequentemente protegem as bactérias patogênicas contra a fagocitose pelas células do hospedeiro. (Como você verá adiante, a fagocitose é a ingestão e a digestão de microrganismos e outras partículas sólidas.) Por exemplo, *Bacillus anthracis* produz uma cápsula de ácido D-glutâmico. (Relembre a discussão do Capítulo 2 sobre as formas D dos aminoácidos serem incomuns.) Uma vez que apenas as formas encapsuladas de *B. anthracis* causam antraz, especula-se que a cápsula possa proteger a bactéria da destruição por fagocitose.

Outro exemplo envolve *Streptococcus pneumoniae*, o qual causa pneumonia apenas quando as células encontram-se protegidas por uma cápsula polissacarídica. As células não encapsuladas de *S. pneumoniae* não podem causar pneumonia, sendo rapidamente fagocitadas. A cápsula polissacarídica de *Klebsiella* também previne a fagocitose e permite a adesão e a colonização da bactéria ao trato respiratório.

O glicocálice é um componente muito importante dos biofilmes (ver pp. 156-157). Um glicocálice que auxilia as células em um biofilme a se fixarem ao seu ambiente-alvo e umas às outras é denominado **substância polimérica extracelular** (**SPE**). A SPE protege as células dentro do glicocálice, facilita a comunicação entre as células e permite a sobrevivência celular pela fixação a várias superfícies em seu ambiente natural.

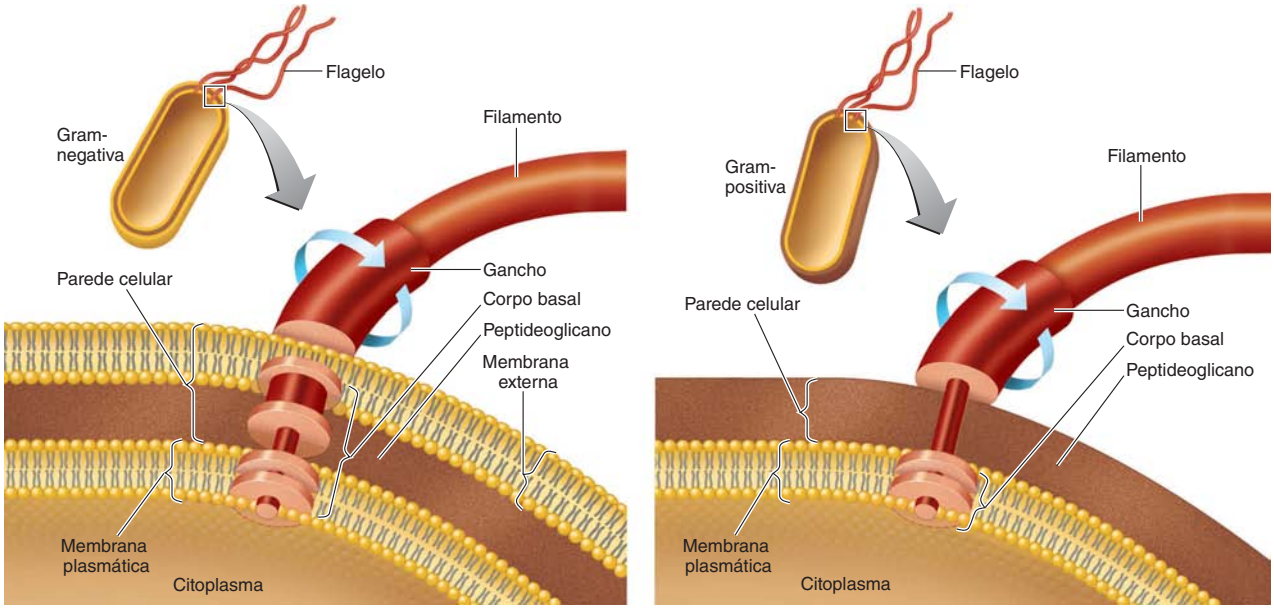
Por meio da fixação, as bactérias podem crescer em diversas superfícies, como pedras em rios com correnteza rápida, raízes de plantas, dentes humanos, implantes médicos, tubulações e até mesmo em outras bactérias. *Streptococcus mutans*, causa importante de cáries dentárias, adere-se à superfície dos dentes através do glicocálice. O *S. mutans* pode usar sua cápsula como fonte de nutrição, degradando-a e utilizando os açúcares quando os estoques de energia estiverem baixos. *Vibrio cholerae*, que causa o cólera, produz um glicocálice que auxilia na sua adesão às células do intestino delgado. Um glicocálice também pode proteger uma célula contra a desidratação, e sua viscosidade pode inibir o movimento dos nutrientes para fora da célula.

Flagelos

Algumas células procarióticas possuem **flagelos**, que são longos apêndices filamentosos que realizam a propulsão da bactéria. As bactérias que não possuem flagelos são chamadas de **atríquias** (sem projeções). Os flagelos podem ser **peritríquios** (distribuídos ao longo de toda a célula; **Figura 4.7a**) ou **polares** (em uma ou ambas as extremidades da célula). No caso de flagelos polares, eles podem ser **monotríquios** (um único flagelo em um polo da célula; Figura 4.7b), **lofotríquios** (um tufo de flagelos saindo de um polo da célula; Figura 4.7c) ou **anfitríquios** (flagelos em ambos os polos da célula; Figura 4.7d).

Um flagelo é constituído de três porções básicas (**Figura 4.8**). A longa região mais externa, o *filamento*, tem diâmetro constante e contém a proteína globular flagelina (grosseiramente esférica), distribuída em várias cadeias, as quais que se entrelaçam e formam uma hélice em torno de um centro oco. Na maioria das bactérias, os filamentos não são cobertos por uma membrana ou bainha, como nas células eucarióticas. O filamento está aderido a um *gancho* ligeiramente mais largo, consistindo em uma proteína diferente. A terceira porção do flagelo é o *corpo basal*, que ancora o flagelo à parede celular e à membrana plasmática.

O corpo basal é composto de uma pequena haste central inserida em uma série de anéis. As bactérias gram-negativas contêm dois pares de anéis; o par externo está ancorado a várias porções da parede celular, e o par interno está ancorado à membrana plasmática. Nas bactérias gram-positivas, somente o par interno está presente. Como você verá posteriormente, os flagelos (e cílios) das células eucarióticas são mais complexos que os das células procarióticas.



(a) As partes e a fixação de um flagelo de uma bactéria gram-negativa

(b) As partes e a fixação de um flagelo de uma bactéria gram-positiva

Figura 4.8 A estrutura de um flagelo procariótico. As partes e a fixação de um flagelo de uma bactéria gram-negativa e de uma bactéria gram-positiva são mostradas neste diagrama altamente esquemático.

P Como os corpos basais das bactérias gram-negativas e gram-positivas diferem?

Cada flagelo procariótico é uma estrutura helicoidal semirrígida que move a célula pela rotação do corpo basal. A rotação de um flagelo pode ter sentido horário ou anti-horário em torno de seu eixo longo. (Os flagelos eucarióticos, ao contrário, realizam um movimento ondulante.) O movimento de um flagelo procariótico resulta da rotação de seu corpo basal e é similar ao movimento da haste de um motor elétrico. À medida que os flagelos giram, formam um feixe que empurra o líquido circundante e propele a bactéria. A rotação flagelar depende d geração contínua de energia pela célula.

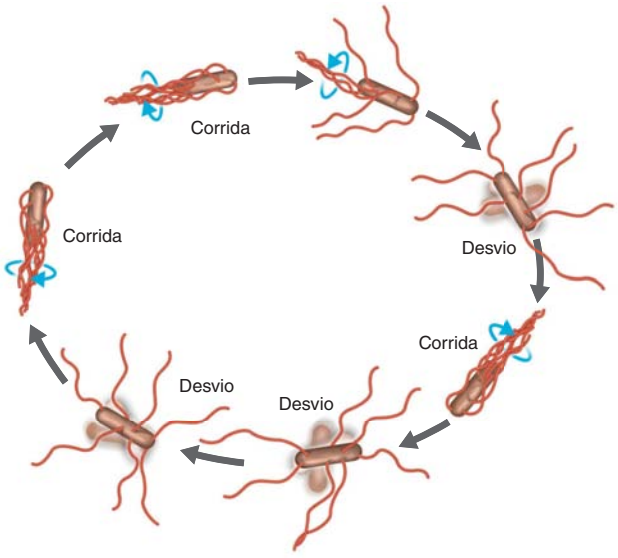
As células bacterianas podem alterar a velocidade e a direção de rotação dos flagelos; portanto, são capazes de vários padrões de **motilidade**, a capacidade de um organismo de se mover por si próprio. Quando uma bactéria se move em uma direção por um período de tempo, o movimento é denominado "corrida", ou "nado". As corridas são interrompidas por alterações periódicas, abruptas e aleatórias na direção, denominadas "desvios". Então, a corrida recomeça. Os "desvios" são causados por uma inversão da rotação flagelar (**Figura 4.9a**). Algumas espécies de bactérias dotadas de muitos flagelos – *Proteus*, por exemplo (Figura 4.9b) – podem "deslizar," ou mostrar um movimento ondulatório rápido em um meio de cultura sólido.

Uma vantagem da motilidade é que ela permite a uma bactéria se mover em direção a um ambiente favorável ou para longe de um ambiente adverso. O movimento de uma bactéria para perto ou para longe de um estímulo é chamado de **taxia**. Esses estímulos incluem os químicos (**quimiotaxia**) e os luminosos (**fototaxia**). As bactérias móveis contêm receptores em várias localizações, como dentro ou logo abaixo da parede celular. Esses receptores captam os estímulos químicos, como o oxigênio, a ribose e a galactose. Em resposta aos estímulos, a informação é passada para os flagelos. Se um sinal quimiotático é positivo, denominado *atraente*, as bactérias movem-se em direção ao estímulo com muitas corridas e poucos desvios. Se um sinal quimiotático é negativo, denominado *repelente*, a frequência de desvios aumenta, à medida que a bactéria move-se para longe do estímulo.

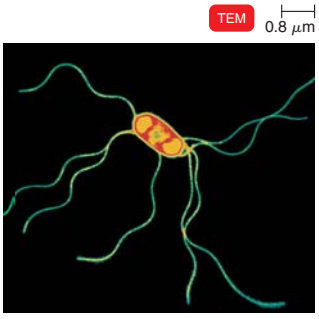
A proteína flagelar, chamada de **antígeno H**, é útil para diferenciar entre os **sorovares**, ou variações dentro de uma espécie, de bactérias gram-negativas (ver p. 299). Por exemplo, existem no mínimo 50 antígenos H diferentes para a *E. coli*. Os sorovares identificados como *E. coli* O157:H7 estão associados a epidemias de origem alimentar (ver Capítulo 1, pp. 17-18).

Filamentos axiais

As espiroquetas são um grupo de bactérias que possuem estrutura e motilidade exclusivas. Uma das espiroquetas mais conhecidas é o *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis. Outra espiroqueta é *Borrelia burgdorferi*, o agente causador da doença de Lyme. As espiroquetas se movem através de **filamentos axiais**, ou **endoflagelos**, feixes de fibrilas que se originam nas extremidades das células, sob uma bainha externa, e fazem uma espiral em torno da célula (**Figura 4.10**).



(a) Uma bactéria correndo e se desviando. Observe que a direção da rotação flagelar (setas azuis) determina qual movimento ocorreu. As setas cinzas indicam a direção do movimento do micróbio.



(b) Uma célula de *Proteus* no estágio populoso pode ter mais de 1000 flagelos peritríquios.

Figura 4.9 Flagelos e motilidade bacteriana.

P Os flagelos bacterianos empurram ou puxam as bactérias?

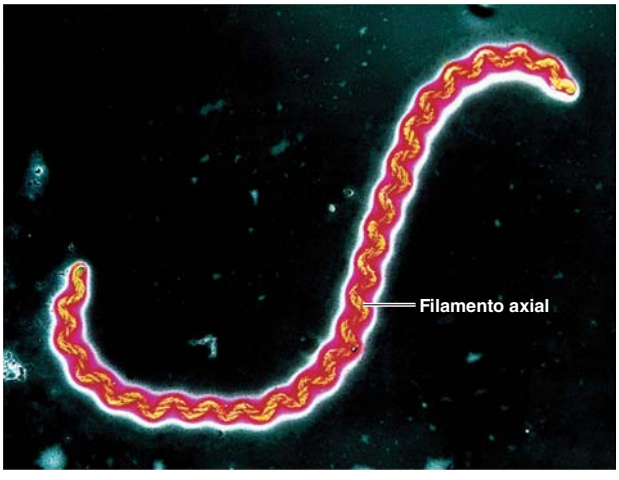
Os filamentos axiais, que estão ancorados em uma extremidade da espiroqueta, possuem uma estrutura similar à dos flagelos. A rotação dos filamentos produz um movimento da bainha externa, que impulsiona as espiroquetas em um movimento espiral. Esse tipo de movimento é semelhante ao modo como um saca-rolhas se move através da rolha. Esse movimento tipo saca-rolhas provavelmente permite que bactérias, como o *T. pallidum*, movam-se efetivamente pelos fluidos corporais.

Fímbrias e *pili*

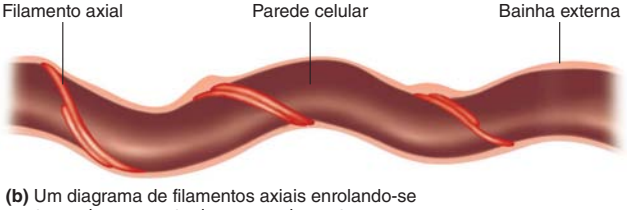
Muitas bactérias gram-negativas contêm apêndices semelhantes a pêlos, que são mais curtos, retos e finos que os flagelos. Essas estruturas, que consistem em uma proteína, denominada *pilina*, distribuída de modo helicoidal em torno de um eixo central, são divididas em dois tipos, fímbrias e *pili*, possuindo funções muito diferentes. (Alguns microbiologistas usam os dois termos de maneira indiferenciada para se referir a essas estruturas, mas nós as diferenciamos.)

As **fímbrias** podem ocorrer nos polos da célula bacteriana ou podem estar homogeneamente distribuídas em toda a superfície da célula. Elas podem variar em número, de algumas unidades a muitas centenas por célula (**Figura 4.11**). As fímbrias têm uma tendência a se aderirem umas às outras e às superfícies. Por isso, elas estão envolvidas na formação de biofilmes e outros agregados na superfície de líquidos, vidros e pedras. As fímbrias também auxiliam na adesão da bactéria às superfícies epiteliais do corpo. Por exemplo, as

ASM: bactérias e arqueias possuem estruturas especializadas (flagelos, endósporos e *pili*) que frequentemente lhes conferem habilidades importantes.



(a) Microfotografia da espiroqueta Leptospira, mostrando um filamento axial.



(b) Um diagrama de filamentos axiais enrolando-se em torno de uma parte de uma espiroqueta.

Figura 4.10 Filamentos axiais.

P Como os endoflagelos se diferenciam dos flagelos?

Figura 4.11 **Fímbrias.** As fímbrias parecem cerdas nesta célula de *E. coli*, que está começando a se dividir.

P Por que as fímbrias são necessárias para a colonização?

fímbrias da bactéria *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causador da gonorreia, auxiliam o micróbio na colonização das membranas mucosas. Uma vez que a colonização ocorre, as bactérias podem causar doença. As fímbrias de *E. coli* O157 permitem a adesão dessa bactéria ao revestimento do intestino delgado, onde causa uma diarreia aquosa severa. Quando as fímbrias estão ausentes (devido à mutação genética), a colonização pode não ocorrer, e nenhuma doença aparece.

Os *pili* (singular: *pilus*) normalmente são mais longos que as fímbrias, e há apenas um ou dois por célula. Os *pili* estão envolvidos na motilidade celular e na transferência de DNA. Em um tipo de motilidade, chamada de **motilidade pulsante**,* um *pilus* é estendido pela adição de subunidades de pilina, faz contato com uma superfície ou com outra célula e, então, se retrai (força de deslocamento) à medida que as subunidades de pilina vão sendo desmontadas. Esse modelo é denominado *modelo do gancho atracado* da motilidade pulsante e resulta em movimentos curtos, abruptos e intermitentes. A motilidade pulsante tem sido observada em *Pseudomonas aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae* e em algumas linhagens de *E. coli*. O outro tipo de motilidade associada aos *pili* é a **motilidade por deslizamento**, o movimento suave de deslizamento das mixobactérias. Embora o mecanismo exato seja desconhecido para a maioria das mixobactérias, algumas utilizam a retração do *pilus*. A motilidade por deslizamento fornece uma maneira para os micróbios viajarem nos ambientes com baixo conteúdo de água, como os biofilmes e o solo.

Alguns *pili* são utilizados para agregar as bactérias e facilitar a transferência de DNA entre elas, um processo chamado de conjugação. Esses *pili* são chamados de ***pili* de conjugação (sexuais)** (ver pp. 228-229 ou a Figura 8.27a, p. 229). Nesse processo, o *pilus* de conjugação de uma bactéria, chamada de célula F^+, conecta-se ao receptor na superfície de outra bactéria de sua própria espécie ou de espécies diferentes. As duas células estabelecem contato físico, e o DNA da célula F^+ é transferido para a outra célula. O DNA compartilhado pode adicionar uma nova função à célula receptora, como a resistência a um antibiótico ou a habilidade de degradar o seu meio com mais eficiência.

* N. de T. O termo em inglês "*twitching*" não possui tradução exata em português; por isso, optou-se por um termo já utilizado por outros autores na literatura.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que as cápsulas bacterianas possuem importância médica? **4-3**
- Como as bactérias se locomovem? **4-4**

A parede celular

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **4-5** Comparar e diferenciar as paredes celulares de bactérias gram-positivas e gram-negativas, bactérias acidorresistentes, arqueias e micoplasmas.
- **4-6** Comparar e diferenciar arqueias e micoplasmas.
- **4-7** Diferenciar *protoplasto, esferoplasto* e *forma L*.

A **parede celular** da célula bacteriana é uma estrutura complexa e semirrígida responsável pela forma da célula. Quase todos os procariotos possuem uma parede celular que circunda a frágil membrana plasmática (citoplasmática) e a protege, bem como ao interior da célula, de alterações adversas no meio externo (ver Figura 4.6).

A principal função da parede celular é prevenir a ruptura das células bacterianas quando a pressão da água dentro da célula é maior que fora dela (ver Figura 4.18d, p. 89). Ela também ajuda a manter a forma de uma bactéria e serve como ponto de ancoragem para os flagelos. À medida que o volume de uma célula bacteriana aumenta, sua membrana plasmática e parede celular se estendem, conforme necessário. Clinicamente, a parede celular é importante, pois contribui para a capacidade de algumas espécies causarem doenças e também por ser o local de ação de alguns antibióticos. Além disso, a composição química da parede celular é usada para diferenciar os principais tipos de bactérias.

Embora as células de alguns eucariotos, incluindo plantas, algas e fungos, tenham paredes celulares, suas paredes diferem quimicamente daquelas dos procariotos, sendo mais simples estruturalmente e menos rígidas.

Composição e características

A parede celular bacteriana é composta de uma rede macromolecular, denominada **peptideoglicano** (também conhecida como *mureína*), que está presente isoladamente ou em combinação com outras substâncias. O peptideoglicano consiste em um dissacarídeo repetitivo ligado por polipeptídeos para formar uma rede que circunda e protege toda a célula. A porção dissacarídica é composta por monossacarídeos, denominados N-acetilglicosamina (NAG), e ácido N-acetilmurâmico (NAM) (de *murus*, significando parede), que estão relacionados à glicose. As fórmulas estruturais de NAG e NAM são mostradas na **Figura 4.12**.

Os vários componentes do peptideoglicano se organizam, formando a parede celular (**Figura 4.13a**). Moléculas alternadas de NAM e NAG são ligadas em filas de 10 a 65 açúcares para formar um "esqueleto" de carboidratos (a porção glicano do peptideoglicano). As filas adjacentes são ligadas por **polipeptídeos**

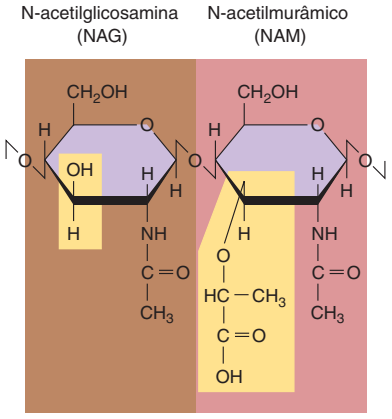


Figura 4.12 N-acetilglicosamina (NAG) e ácido N-acetilmurâmico (NAM) unidos como no peptideoglicano. As áreas douradas mostram as diferenças entre as duas moléculas. A ligação entre elas é chamada de ligação β-1,4.

P Que tipo de moléculas são estas: carboidratos, lipídeos ou proteínas?

(a porção peptídica do peptideoglicano). Embora a estrutura da ligação polipeptídica possa variar, ela sempre inclui *cadeias laterais de tetrapeptídeos*, as quais consistem em quatro aminoácidos ligados ao NAM no esqueleto. Os aminoácidos ocorrem em um padrão alternado de formas D e L (ver Figura 2.13, p. 40). Esse padrão é único, pois os aminoácidos encontrados em outras proteínas exibem formas L. Cadeias laterais paralelas de tetrapeptídeos podem ser ligadas diretamente umas às outras ou unidas por uma *ponte cruzada peptídica,* consistindo em uma cadeia curta de aminoácidos.

A penicilina interfere com a interligação final das fileiras de peptideoglicanos através das pontes cruzadas peptídicas (ver Figura 4.13a). Por isso, a parede celular fica muito enfraquecida e a célula sofre **lise**, uma destruição causada pela ruptura da membrana plasmática e pela perda de citoplasma.

Paredes celulares de gram-positivas

Na maioria das bactérias gram-positivas, a parede celular consiste em muitas camadas de peptideoglicano, formando uma estrutura rígida e espessa (Figura 4.13b). Em contrapartida, as paredes celulares de gram-negativas contêm somente uma camada fina de peptideoglicano (Figura 4.13c). O espaço entre a parede celular e a membrana plasmática de uma bactéria gram-positiva é o espaço periplasmático. Ele contém a camada granular, a qual é composta de ácido lipoteicoico. Além disso, as paredes celulares das bactérias gram-positivas contêm *ácidos teicoicos*, que consistem principalmente em um álcool (como o glicerol ou ribitol) e fosfato. Existem duas classes de ácidos teicoicos: o *ácido lipoteicoico,* que atravessa a camada de peptideoglicano e está ligado à membrana plasmática, e o *ácido teicoico da parede,* o qual está ligado à camada de peptideoglicano. Devido à sua carga negativa (proveniente dos grupos fosfato), os ácidos teicoicos podem se ligar e regular o movimento de cátions (íons positivos) para dentro e para fora da célula. Eles também podem assumir um papel no crescimento celular, impedindo a ruptura extensa da parede e a possível lise celular. Por fim, os ácidos teicoicos fornecem boa parte da especificidade antigênica da parede e, portanto, tornam possível identificar bactérias gram-positivas utilizando determinados testes laboratoriais (ver Capítulo 10). Da mesma forma, a parede celular dos estreptococos gram-positivos é recoberta com vários polissacarídeos, os quais permitem que eles sejam agrupados em tipos clinicamente significativos.

Paredes celulares de gram-negativas

As paredes celulares das bactérias gram-negativas consistem em uma ou poucas camadas de peptideoglicano e uma membrana externa (ver Figura 4.13c). O peptideoglicano está ligado a lipoproteínas na membrana externa e está localizado no *periplasma* (fluido semelhante a um gel no espaço periplasmático de bactérias gram-negativas), a região entre a membrana externa e a membrana plasmática. O periplasma contém uma alta concentração de enzimas de degradação e proteínas de transporte. As paredes celulares gram-negativas não contêm ácidos teicoicos. Como as paredes celulares das bactérias gram-negativas contêm somente uma pequena quantidade de peptideoglicano, são mais suscetíveis ao rompimento mecânico.

A membrana externa da célula gram-negativa consiste em lipopolissacarídeos (LPS), lipoproteínas e fosfolipídeos (ver Figura 4.13c). A membrana externa tem várias funções especializadas. Sua forte carga negativa é um fator importante na evasão da fagocitose e nas ações do complemento (causa lise de células e promove a fagocitose), dois componentes das defesas do hospedeiro (discutidos em detalhes no Capítulo 16). A membrana externa também fornece uma barreira contra a ação de detergentes, metais pesados, sais biliares, determinados corantes, antibióticos (p. ex., penicilina) e enzimas digestórias como a lisozima.

No entanto, a membrana externa não fornece uma barreira para todas as substâncias do ambiente, pois os nutrientes devem atravessá-la para garantir o metabolismo celular. Parte da permeabilidade da membrana externa é devida a proteínas na membrana, denominadas **porinas**, que formam canais. As porinas permitem a passagem de moléculas, como nucleotídeos, dissacarídeos, peptídeos, aminoácidos, vitamina B12 e ferro.

O **lipopolissacarídeo** (**LPS**) da membrana externa é uma molécula grande e complexa que contém lipídeos e carboidratos e que consiste em três componentes: (1) lipídeo A, (2) um cerne polissacarídeo e (3) um polissacarídeo O. O **lipídeo A** é a porção lipídica do LPS e está embebido na parede superior da membrana externa. Quando bactérias gram-negativas morrem, elas liberam lipídeo A, que funciona como endotoxina (Capítulo 15). O lipídeo A é responsável pelos sintomas associados a infecções por bactérias gram-negativas, como febre, dilatação de vasos sanguíneos, choque e formação de coágulos sanguíneos. O **cerne polissacarídico** é ligado ao lipídeo A e contém açúcares incomuns. Seu papel é estrutural – fornecer estabilidade. O **polissacarídeo O** se estende para fora do cerne polissacarídico e é composto por moléculas de açúcar. O polissacarídeo O funciona como antígeno, sendo útil para diferenciar espécies de bactérias gram-negativas. Por exemplo, o patógeno alimentar *E. coli* O157:H7 é diferenciado dos outros sorovares por certos exames laboratoriais que procuram pelos antígenos específicos. Esse papel é comparável ao dos ácidos teicoicos nas células gram-positivas.

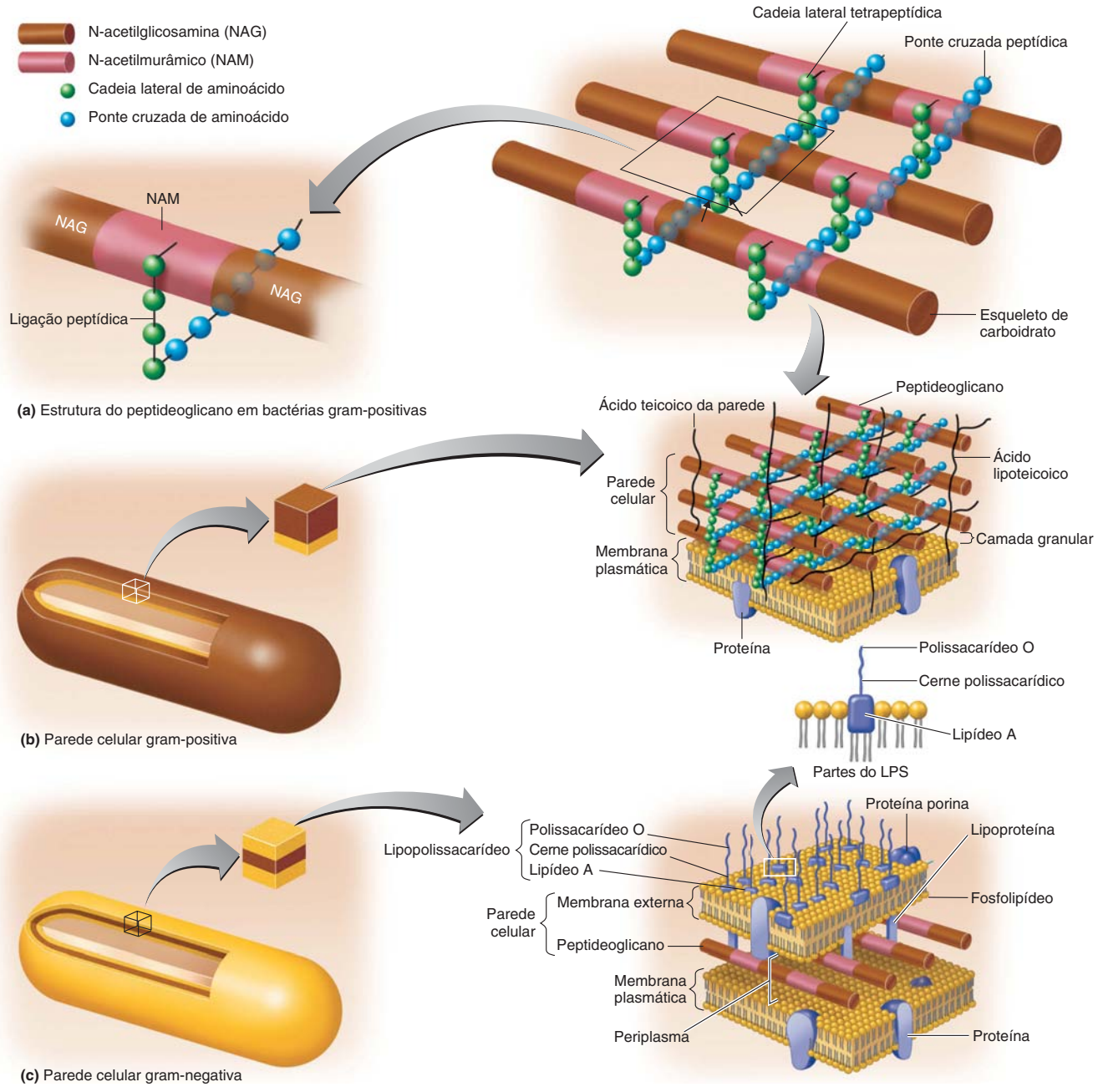


Figura 4.13 **Paredes celulares bacterianas.** **(a)** A estrutura do peptideoglicano em bactérias gram-positivas. Juntos, o esqueleto de carboidrato (porção glicano) e as cadeias laterais tetrapeptídicas (porção peptídica) compõem o peptideoglicano. A frequência de pontes cruzadas peptídicas e o número de aminoácidos nessas pontes variam de acordo com a espécie de bactéria. As pequenas setas indicam onde a penicilina interfere com a ligação das fileiras de peptideoglicano por pontes cruzadas peptídicas. **(b)** Uma parede celular gram-positiva. **(c)** Uma parede celular gram-negativa.

P Quais são as principais diferenças estruturais entre as paredes celulares de gram-positivas e gram-negativas?

Caso clínico

Irene revisa seus conhecimentos sobre a bactéria gram-negativa *K. pneumoniae*. Embora essa bactéria faça parte da microbiota normal do intestino, fora de seu ambiente natural ela pode causar infecções severas. *K. pneumoniae* é responsável por cerca de 8% de todas as infecções associadas aos cuidados de saúde. Irene supõe que as bactérias tenham se originado de algum lugar do hospital.

O que está causando a febre e a pressão baixa dos pacientes?

73 83 85 91 94

Paredes celulares e mecanismo da coloração de Gram

Agora que você estudou a coloração de Gram (no Capítulo 3, p. 65) e a química da parede celular bacteriana (na seção anterior), é mais fácil compreender o mecanismo da coloração de Gram. Esse mecanismo é baseado nas diferenças das estruturas das paredes celulares gram-positivas e gram-negativas e em como cada uma delas reage a vários reagentes (substâncias utilizadas na produção de uma reação química). Cristal violeta, o corante primário, cora as células gram-positivas e gram-negativas de púrpura, pois penetra no citoplasma de ambos os tipos celulares. Quando o iodo (mordente) é aplicado, forma cristais com o corante, os quais são muito grandes para escapar pela parede celular. A aplicação de álcool desidrata o peptideoglicano das células gram-positivas para torná-la mais impermeável ao cristal violeta-iodo. O efeito nas células gram-negativas é bem diferente; o álcool dissolve a membrana externa das células gram-negativas, deixando também pequenos buracos na fina camada de peptideoglicano, pelos quais o cristal violeta-iodo se difunde. Como as bactérias gram-negativas tornam-se incolores após a lavagem com álcool, a adição de safranina (o contracorante) deixa as células cor-de-rosa ou vermelhas. A safranina fornece a cor contrastante à coloração primária (cristal violeta). Embora as células gram-positivas e gram-negativas absorvam a safranina, a coloração cor-de-rosa ou vermelha da safranina é mascarada pelo corante roxo-escuro, previamente absorvido pelas células gram-positivas.

Em qualquer população celular, algumas células gram-positivas apresentarão uma resposta gram-negativa. Essas células normalmente estão mortas. Entretanto, há alguns poucos gêneros gram-positivos que apresentam um número crescente de células gram-negativas à medida que a cultura envelhece. *Bacillus* e *Clostridium* são alguns exemplos, frequentemente descritos como *gram-variáveis* (ver Figura 4.3).

A **Tabela 4.1** compara algumas características das bactérias gram-positivas e gram-negativas.

Paredes celulares atípicas

Entre os procariotos, certos tipos de células não possuem paredes ou têm pouco material de parede. Estes incluem membros do gênero *Mycoplasma* e organismos relacionados (ver Figura 11.24, p. 311). Os micoplasmas são as menores bactérias conhecidas que podem crescer e se reproduzir fora de células vivas de hospedeiros. Devido ao seu tamanho e por não terem paredes celulares, atravessam a maioria dos filtros bacterianos, tendo sido inicialmente confundidos com vírus. Suas membranas plasmáticas são únicas entre as bactérias por possuírem lipídeos denominados *esteróis,* os quais podem protegê-las da lise (ruptura).

As arqueias podem não ter paredes ou ter paredes incomuns, compostas por polissacarídeos e proteínas, mas não de peptideoglicano. Essas paredes, entretanto, contêm uma substância similar ao peptideoglicano, denominada *pseudomureína*. A pseudomureína contém ácido N-acetiltalosaminurônico, em vez de NAM, e não tem os D-aminoácidos, encontrados nas paredes celulares bacterianas. As arqueias geralmente não podem ser coradas pelo método de Gram, mas aparentam ser gram-negativas por não conterem peptideoglicano.

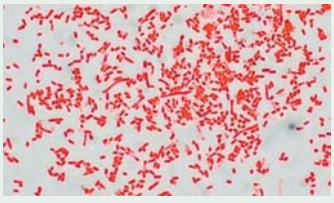
Paredes celulares acidorresistentes

Como visto no Capítulo 3, a coloração acidorresistente é utilizada na identificação de todas as bactérias do gênero *Mycobacterium* e espécies patogênicas de *Nocardia*. Essas bactérias contêm alta concentração (60%) de um lipídeo céreo hidrofóbico (**ácido micólico**) em sua parede que previne a entrada dos corantes, incluindo os utilizados na coloração de Gram. O ácido micólico forma uma parede externa a uma camada fina de peptideoglicano. O ácido micólico e o peptideoglicano são unidos por um polissacarídeo. A parede hidrofóbica cérea das células induz as culturas de *Mycobacterium* a se agregarem e a se ligarem às paredes do frasco de cultura. Bactérias acidorresistentes podem ser coradas com carbolfucsina, que penetra de forma mais eficiente nas bactérias quando aquecida. A carbolfucsina penetra na parede celular, liga-se ao citoplasma e resiste à remoção por lavagem com álcool-ácido. Bactérias acidorresistentes retêm a cor vermelha da carbolfucsina, pois esta substância é mais solúvel no ácido micólico da parede celular do que no álcool-ácido. Se a parede de ácido micólico for removida, essas bactérias irão se corar, pela coloração de Gram, como gram-positivas.

Dano à parede celular

As substâncias químicas que danificam a parede celular bacteriana ou interferem com sua síntese frequentemente não danificam as células de um hospedeiro animal, pois a parede celular bacteriana é composta de substâncias diferentes daquelas presentes nas células eucarióticas. Assim, a síntese da parede celular é o alvo de algumas drogas antimicrobianas. Um meio pelo qual a parede celular pode ser danificada é pela exposição à enzima digestória *lisozima*. Essa enzima ocorre naturalmente em algumas células eucarióticas, sendo um constituinte das lágrimas, do suor, do muco e da saliva. A lisozima é particularmente ativa sobre os principais componentes da parede celular da maioria das bactérias gram-positivas, tornando-as vulneráveis à lise. A lisozima catalisa a hidrólise das pontes entre os açúcares nos dissacarídeos repetitivos do "esqueleto" de peptideoglicano. Essa ação é análoga a cortar os cabos de aço que suportam uma ponte: a parede celular gram-positiva é destruída quase completamente pela lisozima. O conteúdo celular que permanece circundado pela membrana plasmática pode ficar intacto se a lise não ocorrer;

Tabela 4.1 Algumas características comparativas das bactérias gram-positivas e gram-negativas

Característica	Gram-positiva	Gram-negativa
	LM 12 μm	 LM 15 μm
Coloração de Gram	Retém o corante cristal violeta e cora-se de violeta-escuro ou púrpura	Pode ser descorada e aceitar o contracorante (safranina) e corar-se de cor-de-rosa ou vermelho
Parede de peptideoglicano	Espessa (camadas múltiplas)	Fina (camada única)
Ácidos teicoicos	Presentes em muitas	Ausente
Espaço periplasmático	Camada granular	Periplasma
Membrana externa	Ausente	Presente
Conteúdo de lipopolissacarídeo (LPS)	Praticamente nenhum	Alto
Conteúdo de lipídeos e lipoproteínas	Baixo (as bactérias acidorresistentes possuem lipídeos ligados ao peptideoglicano)	Alto (devido à presença da membrana externa)
Estrutura flagelar	Dois anéis no corpo basal	Quatro anéis no corpo basal
Toxinas produzidas	Exotoxinas	Endotoxinas e exotoxinas
Resistência à ruptura física	Alta	Baixa
Ruptura da parede celular por lisozimas	Alta	Baixa (requer um pré-tratamento para desestabilizar a membrana externa)
Sensibilidade à penicilina e às sulfonamidas	Alta	Baixa
Sensibilidade à estreptomicina, ao cloranfenicol e à tetraciclina	Baixa	Alta
Inibição por corantes básicos	Alta	Baixa
Sensibilidade a detergentes aniônicos	Alta	Baixa
Resistência à azida sódica	Alta	Baixa
Resistência ao ressecamento	Alta	Baixa

essa célula sem parede é denominada **protoplasto**. Em geral, um protoplasto é esférico e capaz de realizar metabolismo.

Alguns membros do gênero *Proteus,* bem como de outros gêneros, podem perder suas paredes celulares e formar células intumescidas, de formato irregular, chamadas de **formas L**, nomeadas em homenagem ao Instituto Lister, onde foram descobertas. Elas podem ser formadas espontaneamente ou desenvolvidas em resposta à penicilina (que inibe a formação da parede celular) ou à lisozima (que remove a parede celular). Formas L podem viver e se dividir repetidamente ou retornar ao estado delimitado pela parede.

Quando a lisozima é aplicada em células gram-negativas, normalmente a parede não é destruída na mesma extensão que em células gram-positivas; parte da membrana externa também permanece. Nesse caso, o conteúdo celular, a membrana plasmática e a camada restante da parede externa são denominados **esferoplasto**, também uma estrutura esférica. Para a lisozima exercer seu efeito sobre as células gram-negativas, estas são tratadas primeiramente com ácido etilenodiaminatetracético (EDTA). O EDTA enfraquece as ligações iônicas e produz lesões na membrana externa, fornecendo acesso para a lisozima à camada de peptideoglicano.

Os protoplastos e os esferoplastos se rompem em água pura ou em soluções muito diluídas de sal ou açúcar, pois as moléculas de água do líquido circundante movem-se rapidamente para o interior e aumentam a célula, que possui uma concentração interna de água muito menor. Essa ruptura, chamada de **lise osmótica**, será discutida em detalhes em breve.

Caso clínico

A membrana externa da parede celular gram-negativa de *K. pneumoniae* contém uma endotoxina, o lipídeo A, que causa febre e dilatação capilar.

Irene trabalha juntamente com os médicos de Joe, Jessie e Maureen para combater esta infecção potencialmente fatal. Irene está particularmente preocupada com Jessie, devido à sua condição respiratória enfraquecida. Todos os três pacientes são tratados com um antibiótico β-lactâmico, o imipenem. As bactérias *Klebsiella* são resistentes a muitos antibióticos, contudo, o imipenem parece funcionar para Joe e Maureen. Jessie, no entanto, apresenta uma piora do quadro.

Por que os sintomas de Jessie estão piorando se a bactéria está sendo eliminada?

73 83 85 91 94

Conforme mencionado anteriormente, certos antibióticos, como a penicilina, destroem as bactérias, interferindo com a formação das ligações cruzadas peptídicas do peptideoglicano, impedindo, assim, a formação de uma parede celular funcional. A maioria das bactérias gram-negativas não é tão sensível à penicilina quanto as bactérias gram-positivas, pois a membrana externa das bactérias gram-negativas forma uma barreira que inibe a entrada dessa e de outras substâncias, e as bactérias gram-negativas possuem menos ligações cruzadas peptídicas. Contudo, as bactérias gram-negativas são bastante suscetíveis a alguns antibióticos β-lactâmicos, que penetram na membrana externa melhor que a penicilina. Os antibióticos serão detalhadamente discutidos no Capítulo 20.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os fármacos que possuem como alvo a síntese da parede celular são eficientes? **4-5**
- Por que os micoplasmas são resistentes aos antibióticos que interferem com a síntese da parede celular? **4-6**
- Como os protoplastos se diferenciam das formas L? **4-7**

Estruturas internas à parede celular

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **4-8** Descrever a estrutura, a composição química e as funções da membrana plasmática procariótica.
- **4-9** Definir *difusão simples, difusão facilitada, osmose, transporte ativo* e *translocação de grupo*.
- **4-10** Identificar as funções do nucleoide e dos ribossomos.
- **4-11** Identificar as funções de quatro inclusões.
- **4-12** Descrever as funções dos endósporos, da esporulação e da germinação do endósporo.

Até agora, discutimos a parede celular procariótica e as estruturas externas a ela. Veremos agora o interior da célula procariótica e discutiremos as estruturas e as funções da membrana plasmática e de outros componentes dentro do citoplasma celular.

A membrana plasmática (citoplasmática)

A **membrana plasmática (citoplasmática)** (ou *membrana interna*) é uma estrutura fina, situada no interior da parede celular, revestindo o citoplasma da célula (ver Figura 4.6). A membrana plasmática dos procariotos consiste principalmente em fosfolipídeos (ver Figura 2.10, p. 38), que são as substâncias químicas mais abundantes na membrana, e proteínas. As membranas plasmáticas eucarióticas também contêm carboidrato e esteróis, como o colesterol. Como não possuem esteróis, as membranas plasmáticas procarióticas são menos rígidas que as membranas eucarióticas. Uma exceção é o procarioto *Mycoplasma*, que não possui parede celular e contém esteróis de membrana.

Estrutura

Em microfotografias eletrônicas, as membranas plasmáticas procarióticas e eucarióticas (e as membranas externas das bactérias gram-negativas) parecem estruturas de camada dupla; existem duas linhas escuras com um espaço claro entre elas (**Figura 4.14a**). As moléculas de fosfolípideos estão dispostas em duas fileiras paralelas, denominadas *bicamada lipídica* (Figura 4.14b). Cada molécula de fosfolipídeo (ver Capítulo 2) contém uma cabeça polar, composta de um grupo fosfato e glicerol que é hidrofílico (afinidade pela água) e solúvel em água, e caudas apolares, compostas de ácidos graxos que são hidrofóbicos (não possuem afinidade pela água) e insolúveis em água (Figura 4.14c). As cabeças polares estão nas duas superfícies da bicamada lipídica, e as caudas apolares estão no interior da bicamada.

As moléculas proteicas na membrana podem estar arranjadas em uma variedade de formas. Algumas, chamadas de *proteínas periféricas*, são facilmente removíveis da membrana por meio de tratamentos brandos, e estão dispostas na superfície interna ou externa da membrana. Elas podem funcionar como enzimas que catalisam reações químicas, como "andaime" para suporte e como mediadoras das alterações na forma da membrana durante o movimento. Outras proteínas, chamadas de *proteínas integrais*, só podem ser removidas da membrana após o rompimento da bicamada lipídica (p. ex., pelo uso de detergentes). A maioria das proteínas integrais penetra completamente na membrana e são chamadas de *proteínas transmembrana*. Algumas proteínas integrais são canais que possuem um poro, ou um buraco, pelo qual as substâncias entram e saem da célula.

Muitas das proteínas e alguns dos lipídeos na superfície externa da membrana plasmática possuem carboidratos ligados a eles. Proteínas ligadas a carboidratos são chamadas de **glicoproteínas**, e lipídeos ligados a carboidratos são chamados de **glicolipídeos**. Ambos ajudam a proteger e lubrificar a célula e estão envolvidos nas interações célula a célula. Por exemplo, as glicoproteínas possuem um papel em certas doenças infecciosas. O vírus *influenza* e as toxinas que causam o cólera e o botulismo penetram em suas células-alvo, inicialmente, através da ligação às glicoproteínas contidas em suas membranas plasmáticas.

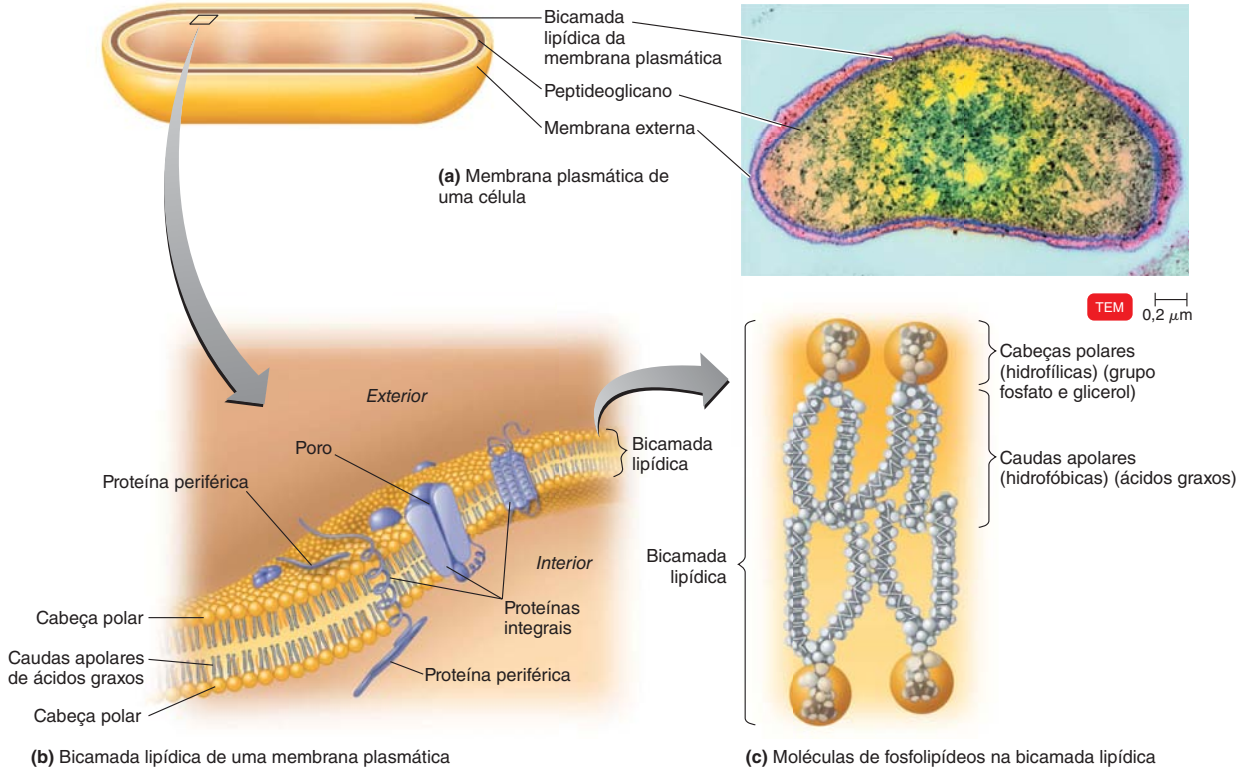


Figura 4.14 Membrana plasmática. **(a)** Um diagrama e uma microfotografia, mostrando a bicamada lipídica formando a membrana plasmática interna da bactéria gram-negativa *Vibrio cholerae*. As camadas da parede celular, incluindo a membrana externa, podem ser vistas fora da membrana interna. **(b)** Uma porção da membrana interna, mostrando a bicamada lipídica e as proteínas. A membrana externa das bactérias gram-negativas também é uma camada dupla de fosfolipídeo. **(c)** Modelos espaciais de várias moléculas de fosfolipídeos da forma como são organizadas na bicamada lipídica.

P Qual a diferença entre uma proteína periférica e uma integral?

Alguns estudos demonstraram que as moléculas de fosfolipídeo e proteína nas membranas não são estáticas, mas movem-se com certa liberdade na superfície da membrana. É provável que esse movimento esteja associado às muitas funções realizadas pela membrana plasmática. Como as caudas dos ácidos graxos se mantêm aderidas, os fosfolipídeos, em presença de água, formam uma camada dupla autosselante; assim, rupturas e fissuras na membrana fecham por si mesmas. A membrana deve ser tão viscosa quanto o azeite de oliva para permitir que as proteínas da membrana se movam de modo livre o suficiente para realizar suas funções, sem destruir a estrutura da membrana. Este arranjo dinâmico dos fosfolipídeos e proteínas é chamado de **modelo do mosaico fluido**.

Funções

A função mais importante da membrana plasmática é servir como barreira seletiva para a entrada de materiais na célula e a saída de materiais da célula. Nessa função, as membranas plasmáticas possuem **permeabilidade seletiva** (muitas vezes chamada de *semipermeabilidade*). Essa expressão indica que determinadas moléculas e íons conseguem atravessar a membrana, mas outros são impedidos. A permeabilidade da membrana depende de vários fatores. As moléculas grandes (como as proteínas) não podem passar através da membrana plasmática, possivelmente por serem maiores que os poros nas proteínas integrais, os quais funcionam como canais. Contudo, as moléculas menores (como a água, o oxigênio, o dióxido de carbono e alguns açúcares simples), em geral, conseguem atravessá-la com facilidade. Os íons penetram na membrana muito devagar. As substâncias que se dissolvem facilmente em lipídeos (como o oxigênio, o dióxido de carbono e as moléculas orgânicas apolares) entram e saem com mais facilidade do que outras substâncias, pois a membrana é composta principalmente de fosfolipídeos. O movimento de materiais através das membranas plasmáticas também depende de moléculas transportadoras, que serão descritas em breve.

As membranas plasmáticas também são importantes na digestão de nutrientes e na produção de energia. As membranas plasmáticas das bactérias contêm enzimas capazes de catalisar as reações químicas que degradam os nutrientes e produzem ATP.

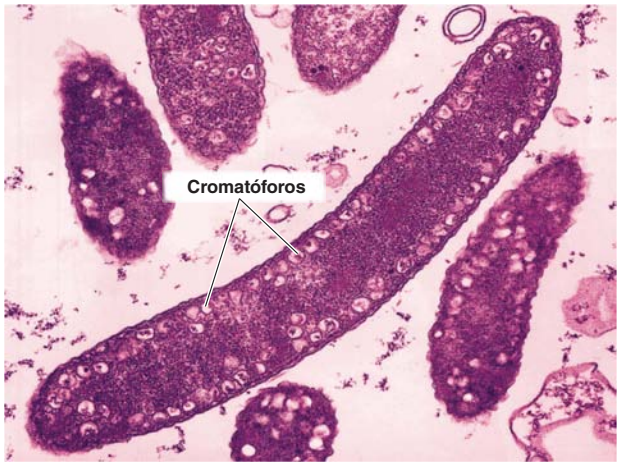


Figura 4.15 Cromatóforos. Nessa microfotografia do *Rhodospirillum rubrum*, uma bactéria púrpura (não sulfurosa), os cromatóforos são claramente visíveis.

P Qual é a função dos cromatóforos?

Em algumas bactérias, os pigmentos e as enzimas envolvidos na fotossíntese são encontrados em invaginações da membrana plasmática que se estendem ao citoplasma. Essas estruturas membranosas são chamadas de **cromatóforos** (**Figura 4.15**).

Quando examinadas ao microscópio eletrônico, as membranas plasmáticas bacterianas frequentemente parecem conter uma ou mais invaginações grandes e irregulares, denominadas **mesossomos**. Muitas funções foram propostas para os mesossomos. Entretanto, agora se sabe que eles são artefatos, e não estruturas celulares verdadeiras. Acredita-se que os mesossomos sejam dobras na membrana plasmática, que se desenvolvem devido ao processo utilizado para preparar amostras para microscopia eletrônica.

Destruição da membrana plasmática por agentes antimicrobianos

Uma vez que a membrana plasmática é vital para a célula bacteriana, não é surpreendente que muitos agentes antimicrobianos exerçam seus efeitos neste sítio. Além das substâncias químicas que danificam a parede celular e, assim, expõem indiretamente a membrana à lesão, muitos compostos danificam especificamente as membranas plasmáticas. Esses compostos incluem certos alcoóis e compostos de amônio quaternário, usados como desinfetantes. Através da degradação dos fosfolipídeos de membrana, um grupo de antibióticos, conhecido como *polimixinas*, produz o vazamento do conteúdo intracelular e a posterior morte celular. Esse mecanismo será discutido no Capítulo 20.

O movimento de materiais através das membranas

Os materiais atravessam as membranas plasmáticas de ambas as células procarióticas e eucarióticas por dois tipos de processos: passivo e ativo. Nos *processos passivos* as substâncias atravessam a membrana e passam de uma área de alta concentração para uma área de baixa concentração (movem-se de acordo com o gradiente, ou diferença, de concentração), sem qualquer gasto de energia pela célula. Nos *processos ativos*, a célula deve usar energia para mover as substâncias das áreas de baixa concentração para as áreas de alta concentração (contra o gradiente de concentração).

Processos Passivos

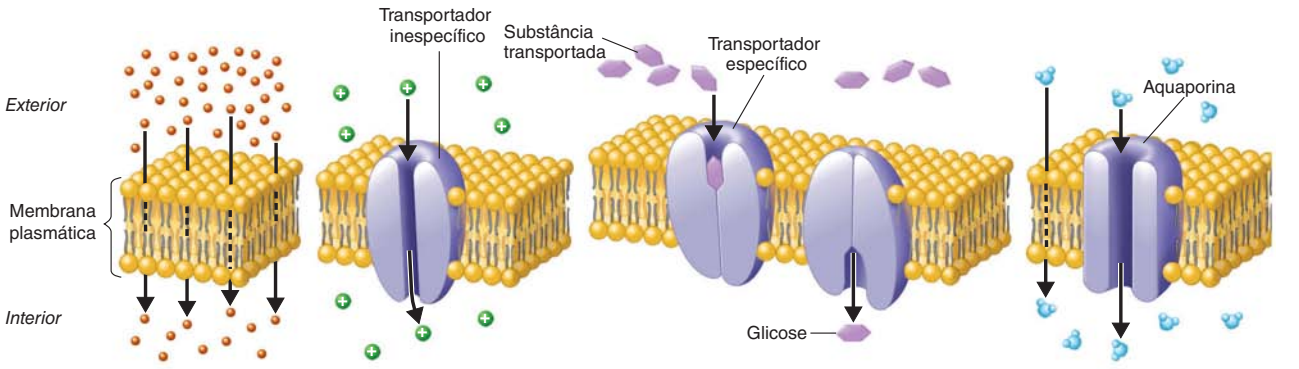
Os processos passivos incluem a difusão simples, a difusão facilitada e a osmose.

A **difusão simples** é o movimento líquido (global) de moléculas ou íons de uma área de alta concentração para uma área de baixa concentração (**Figura 4.16** e **Figura 4.17a**). O movimento continua até que as moléculas ou os íons sejam distribuídos uniformemente. O ponto de distribuição uniforme é denominado *equilíbrio*. As células utilizam a difusão simples para transportar certas moléculas pequenas, como o oxigênio e o dióxido de carbono, através de suas membranas celulares.

Na **difusão facilitada**, as proteínas integrais de membrana funcionam como canais ou carreadores que facilitam o movimento de íons ou grandes moléculas através da membrana plasmática. Essas proteínas integrais são chamadas de *transportadores* ou *permeases*. A difusão facilitada é similar à difusão simples no sentido de que a célula *não* gasta energia, uma vez que a substância se move de uma concentração alta para uma concentração baixa. Esse processo se difere da difusão simples pela utilização de proteínas transportadoras. Alguns transportadores permitem a passagem da maioria dos pequenos íons inorgânicos que são muito hidrofílicos para penetrarem no interior apolar da bicamada lipídica (Figura 4.17b). Esses transportadores, comuns em procariotos, são inespecíficos e permitem a passagem de uma variedade de íons ou moléculas pequenas através dos canais das proteínas integrais de membrana. Outras proteínas transportadoras, que são comuns em

Figura 4.16 O princípio da difusão simples. (a) Após uma pastilha de corante ser colocada em um recipiente com água, as moléculas de corante na pastilha se difundem na água, de uma área de alta concentração de corante para as áreas de baixa concentração de corante. **(b)** O corante permanganato de potássio passando por um processo de difusão.

P Por que os processos passivos são importantes para uma célula?



(a) Difusão simples através da bicamada lipídica.

(b) Difusão facilitada através de um transportador inespecífico.

(c) Difusão facilitada através de um transportador específico.

(d) Osmose através da bicamada lipídica (à esquerda) e uma aquaporina (à direita).

Figura 4.17 Processos passivos.

P Como a difusão simples se difere da difusão facilitada?

eucariotos, são específicas e transportam somente moléculas específicas, geralmente de grande tamanho, como açúcares simples (glicose, frutose e galactose) e vitaminas. Nesse processo, a substância transportada se liga a uma proteína transportadora específica (proteína de membrana integral) na superfície externa da membrana plasmática, que sofre uma alteração em sua forma; em seguida, a transportadora libera a substância do outro lado da membrana (Figura 4.17c).

Em alguns casos, as moléculas que as bactérias necessitam são muito grandes para serem transportadas para a célula por esses métodos. Todavia, a maioria das bactérias produz enzimas que podem degradar as moléculas grandes em moléculas mais simples (como proteínas em aminoácidos ou polissacarídeos em açúcares simples). Essas enzimas, que são liberadas pelas bactérias no meio circundante, são apropriadamente chamadas de *enzimas extracelulares*. Uma vez que as enzimas degradam as moléculas grandes, as subunidades se movem para dentro da célula com o auxílio de transportadores. Por exemplo, carreadores específicos recuperam bases de DNA, como a purina guanina, do meio extracelular (substâncias fora da célula) e as conduzem ao interior do citoplasma celular.

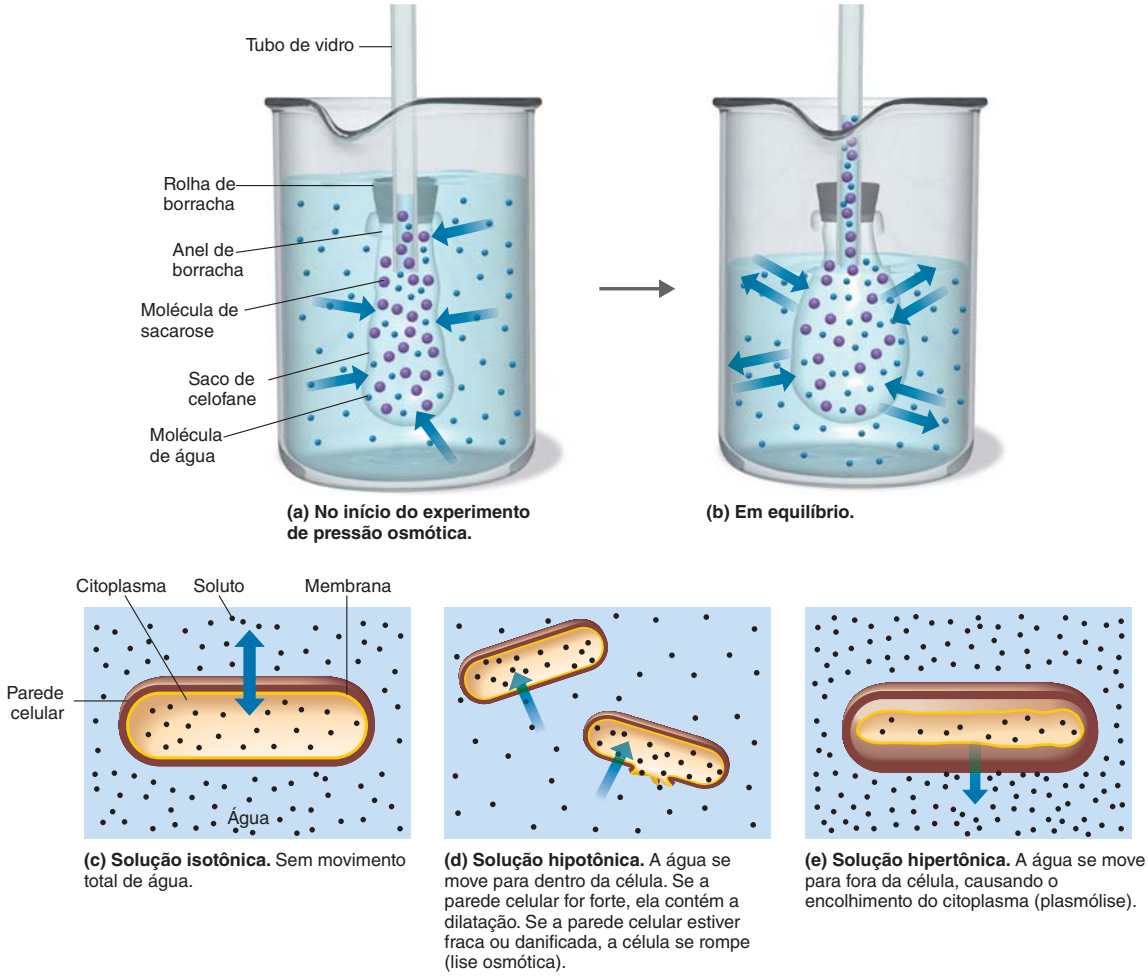
Osmose é o movimento líquido de moléculas de água através de uma membrana seletivamente permeável, de uma área de alta concentração de moléculas de água (baixa concentração de moléculas de soluto) para uma área de baixa concentração de moléculas de água (alta concentração de moléculas de soluto). As moléculas de água podem passar pelas membranas plasmáticas, movendo-se através da bicamada lipídica por difusão simples ou através de proteínas integrais, chamadas de *aquaporinas*, que atuam como canais de água (Figura 4.17d).

A osmose pode ser demonstrada com o aparato mostrado na **Figura 4.18a**. Um saco de celofane, que é uma membrana seletivamente permeável, é preenchido com uma solução de sacarose (açúcar de mesa) a 20%. O saco de celofane é colocado em um copo de béquer contendo água destilada. Inicialmente, as concentrações de água de cada lado da membrana são diferentes. Devido às moléculas de sacarose, a concentração de água é menor dentro do saco de celofane. Assim, a água se move do béquer (onde sua concentração é maior) para o saco de celofane (onde sua concentração é menor).

O açúcar não se move do saco de celofane para o béquer, uma vez que o celofane é impermeável a moléculas de açúcar – as moléculas de açúcar são muito grandes para atravessarem os poros da membrana. À medida que a água se move para o saco de celofane, a solução de açúcar torna-se cada vez mais diluída e, quando o saco de celofane se expande até o limite máximo, em razão do volume aumentado de água, a água começa a se mover para cima no tubo de vidro. Com o tempo, a água que se acumulou no saco de celofane e o tubo de vidro exercem uma pressão para baixo, que força as moléculas de água para fora do saco de celofane e de volta ao béquer. Esse movimento da água através de uma membrana seletivamente permeável produz pressão osmótica. A **pressão osmótica** é a pressão necessária para impedir o movimento de água pura (água sem solutos) para uma solução contendo alguns solutos. Em outras palavras, a pressão osmótica é a pressão necessária para interromper o fluxo de água através da membrana seletivamente permeável (celofane). Quando as moléculas de água saem e entram do saco de celofane na mesma velocidade, o equilíbrio é atingido (Figura 4.18b).

Uma célula bacteriana pode estar sujeita a qualquer um dos três tipos de soluções osmóticas: isotônica, hipotônica ou hipertônica. Uma **solução isotônica** consiste em um meio no qual a concentração global de solutos é igual àquela encontrada no interior da célula (*iso* significa igual). A água sai e entra na célula a uma mesma velocidade (sem alteração líquida); o conteúdo celular encontra-se em equilíbrio com a solução localizada fora da membrana citoplasmática (Figura 4.18c).

Anteriormente, mencionamos que a lisozima e certos antibióticos (como a penicilina) danificam as paredes celulares bacterianas, induzindo o rompimento ou a lise celular. Essa ruptura ocorre porque o citoplasma bacteriano normalmente contém uma concentração tão alta de solutos, que quando a parede é enfraquecida ou removida, a água adicional entra na célula por osmose. A parede celular danificada (ou removida) não pode impedir a dilatação da membrana citoplasmática, e ela se rompe. Esse é um exemplo de lise osmótica causada por imersão em



(a) No início do experimento de pressão osmótica.

(b) Em equilíbrio.

(c) Solução isotônica. Sem movimento total de água.

(d) Solução hipotônica. A água se move para dentro da célula. Se a parede celular for forte, ela contém a dilatação. Se a parede celular estiver fraca ou danificada, a célula se rompe (lise osmótica).

(e) Solução hipertônica. A água se move para fora da célula, causando o encolhimento do citoplasma (plasmólise).

Figura 4.18 O princípio da osmose. **(a)** Situação no início de um experimento com pressão osmótica. As moléculas de água começam a se mover do para o saco, no sentido do gradiente de concentração. **(b)** Situação em equilíbrio. A pressão osmótica exercida pela solução no saco empurra as moléculas de água do saco para o copo de béquer, para equilibrar a velocidade de entrada de água no saco. A altura da solução no tubo de vidro em equilíbrio é uma medida da pressão osmótica. **(c)**–**(e)** Os efeitos de várias soluções sobre as células bacterianas.

P Por que a osmose é importante?

solução hipotônica. Uma **solução hipotônica** fora da célula é um meio cuja concentração de solutos é inferior ao interior da célula (*hipo* significa abaixo de ou menos). A maioria das bactérias vive em soluções hipotônicas, e a parede celular resiste à osmose e protege a célula da lise. As células com paredes celulares mais fracas, como as bactérias gram-negativas, podem se romper ou sofrer lise osmótica, como resultado da entrada excessiva de água (Figura 4.18d).

Uma **solução hipertônica** é um meio que contém uma concentração de solutos mais alta do que aquela encontrada no interior da célula (*hiper* significa acima de ou mais). A maioria das células bacterianas colocada em uma solução hipertônica encolhe e entra em colapso, ou sofrem *plasmólise*, uma vez que a água deixa a célula por osmose (Figura 4.18e). Tenha em mente que os termos *isotônica*, *hipotônica* e *hipertônica* descrevem a concentração das soluções fora da célula, *relativa* à concentração dentro da célula.

Processos ativos

A difusão simples e a difusão facilitada são mecanismos úteis no transporte de substâncias para o interior das células, quando as concentrações dessas substâncias forem maiores fora da célula. Contudo, quando uma célula bacteriana está em um ambiente em que há baixa concentração de nutrientes, a célula precisa utilizar processos ativos, como o transporte ativo e a translocação de grupo, a fim de acumular as substâncias necessárias.

Ao realizar um **transporte ativo**, a célula *utiliza energia* na forma de ATP para mover as substâncias através da membrana plasmática. Entre as substâncias que podem ser transportadas ativamente estão os íons (p. ex., Na^+, K^+, H^+, Ca^{2+} e Cl^-), os aminoácidos e os açúcares simples. Embora essas substâncias também possam ser movidas para o interior das células por processos passivos, sua movimentação por processos ativos pode ir contra um gradiente de concentração, permitindo à célula acumular o material necessário. O movimento de uma substância

por transporte ativo normalmente ocorre de fora para dentro, mesmo que a concentração seja muito maior no interior celular. Da mesma forma que a difusão facilitada, o transporte ativo depende de proteínas transportadoras na membrana plasmática (ver Figura 4.17b, c). Parece haver um transportador diferente para cada substância ou grupo de substâncias intimamente relacionadas que são transportadas. O transporte ativo permite aos microrganismos mover substâncias através da membrana plasmática em uma velocidade constante, mesmo se elas estiverem em baixa suplementação.

No transporte ativo, a substância que atravessa a membrana não é alterada pelo transporte através da mesma. Na **translocação de grupo**, uma forma especial de transporte ativo que ocorre exclusivamente em procariotos, a substância é quimicamente alterada durante o transporte através da membrana. Uma vez que a substância seja alterada e esteja dentro da célula, a membrana plasmática se torna impermeável a ela, então a substância permanece dentro da célula. Esse mecanismo importante permite à célula acumular várias substâncias, mesmo que estejam em baixas concentrações fora dela. A translocação de grupo requer energia, suprida por compostos de fosfato de alta energia, como o ácido fosfoenolpirúvico (PEP).

Um exemplo de translocação de grupo é o transporte do açúcar glicose, que frequentemente é usado em meios de crescimento para bactérias. Enquanto uma proteína transportadora específica está transportando a molécula de glicose através da membrana, um grupo fosfato é adicionado ao açúcar. Essa forma fosforilada de glicose, que não pode ser transportada para fora, pode, então, ser usada nas vias metabólicas celulares.

Algumas células eucarióticas (aquelas sem paredes celulares) podem usar dois processos adicionais de transporte ativo, denominados fagocitose e pinocitose. Esses processos, que não ocorrem em bactérias, são explicados na página 97.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais agentes podem danificar a membrana plasmática bacteriana? **4-8**
- O quanto os processos de difusão simples e facilitada são similares? O quanto eles se diferem? **4-9**

Citoplasma

Para uma célula procariótica, o termo **citoplasma** refere-se à substância celular localizada no interior da membrana plasmática (ver Figura 4.6). Cerca de 80% do citoplasma é composto de água, contendo principalmente proteínas (enzimas), carboidratos, lipídeos, íons inorgânicos e muitos compostos de baixo peso molecular. Os íons inorgânicos estão presentes em concentrações muito maiores no citoplasma do que na maioria dos meios. O citoplasma é espesso, aquoso, semitransparente e elástico. As principais estruturas do citoplasma dos procariotos são: um nucleoide (contendo DNA), as partículas, denominadas ribossomos, e os depósitos de reserva, denominados inclusões.

O termo citoesqueleto é um nome coletivo para uma série de fibras (pequenas vias e cilindros) no citoplasma. Há não muito tempo, acreditava-se que a ausência de um citoesqueleto era uma característica distintiva dos procariotos. No entanto, os biólogos recentemente descobriram que as células procarióticas possuem um citoesqueleto similar ao dos eucariotos. Seus componentes incluem MreB e ParM, cresetin e FtsZ, os quais correspondem, respectivamente, aos microfilamentos, filamentos intermediários e microtúbulos do citoesqueleto eucariótico. O citoesqueleto procariótico atua na divisão celular, mantendo a forma da célula, no crescimento, na movimentação do DNA, no direcionamento de proteínas e no alinhamento de organelas. O citoplasma dos procariotos não é capaz de manter um fluxo citoplasmático, o qual será discutido posteriormente.

Nucleoide

O **nucleoide** de uma célula bacteriana (ver Figura 4.6) normalmente contém uma única molécula longa e contínua de DNA de dupla-fita, frequentemente arranjada em forma circular, denominada **cromossomo bacteriano**. Essa é a informação genética da célula, que carrega todas as informações necessárias para as estruturas e as funções celulares. Ao contrário dos cromossomos das células eucarióticas, os cromossomos bacterianos não são circundados por um envelope nuclear (membrana) e não incluem histonas. O nucleoide pode ser esférico, alongado ou em forma de halteres. Em bactérias em crescimento ativo, cerca de 20% do volume celular é preenchido pelo DNA, uma vez que essas células pré-sintetizam o DNA para as células futuras. O cromossomo está fixado à membrana plasmática. Acredita-se que proteínas na membrana plasmática sejam responsáveis pela replicação do DNA e pela segregação dos novos cromossomos para as células-filhas, na divisão celular.

Além do cromossomo bacteriano, as bactérias frequentemente contêm pequenas moléculas de DNA de dupla-fita, circulares, denominadas **plasmídeos** (ver fator F, na Figura 8.28a, p. 230). Essas moléculas são elementos genéticos extracromossômicos; isto é, elas não estão conectadas ao cromossomo bacteriano principal e se replicam independentemente do DNA cromossômico. As pesquisas indicam que os plasmídeos estão associados às proteínas da membrana plasmática. Eles normalmente contêm de 5 a 100 genes que, em geral, não são cruciais para a sobrevivência da bactéria em condições ambientais normais; os plasmídeos podem ser adquiridos ou perdidos sem causar dano à célula. Sob certas condições, entretanto, eles são uma vantagem para as células. Os plasmídeos podem transportar genes para atividades como resistência aos antibióticos, tolerância a metais tóxicos, produção de toxinas e síntese de enzimas. Eles podem ser transferidos de uma bactéria para outra. De fato, o DNA plasmidial é utilizado para a manipulação genética em biotecnologia.

Ribossomos

Todas as células eucarióticas e procarióticas contêm **ribossomos**, onde ocorre a síntese de proteínas. As células com altas taxas de síntese proteica, como aquelas que estão crescendo ativamente, possuem um grande número de ribossomos. O citoplasma de uma célula procariótica contém dezenas de milhares de ribossomos, o que confere ao citoplasma uma aparência granular (ver a Figura 4.6).

Os ribossomos são compostos de duas subunidades, cada qual consistindo em proteína e de um tipo de RNA, denominado *RNA ribossomal* (*rRNA*). Os ribossomos procarióticos

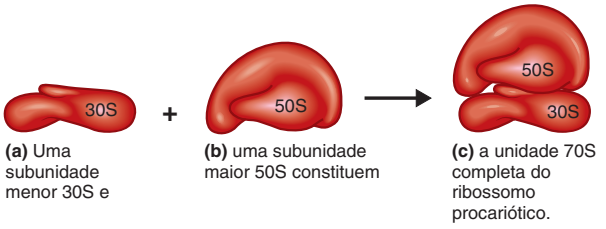


Figura 4.19 O ribossomo procariótico. **(a)** Uma subunidade menor 30S e **(b)** uma subunidade maior 50S constituem **(c)** a unidade 70S completa do ribossomo procariótico.

P Qual a importância das diferenças entre os ribossomos procarióticos e eucarióticos, em relação à antibioticoterapia?

diferem dos ribossomos eucarióticos no número de proteínas e de moléculas de rRNA que eles contêm; eles também são um pouco menores e menos densos que os ribossomos das células eucarióticas. Por isso, os ribossomos procarióticos são denominados ribossomos 70S (**Figura 4.19**), e aqueles das células eucarióticas são denominados ribossomos 80S. A letra S se refere às unidades Svedberg, que indicam a velocidade relativa de sedimentação durante a centrifugação em alta velocidade. A velocidade de sedimentação é uma função do tamanho, do peso e da forma de uma partícula. As subunidades de um ribossomo 70S são uma pequena subunidade 30S, contendo uma molécula de rRNA, e uma subunidade maior 50S, contendo duas moléculas de rRNA. (Observe que o "valor" 70S não consiste na soma das unidades 30S e 50S.) O suposto erro aritmético aqui apresentado com frequência confunde os estudantes. No entanto, você pode pensar em uma unidade de Svedberg como uma unidade de tamanho, e não de peso. Portanto, a combinação mostrada aqui de 50S e 30S não é a mesma de 50 gramas e 30 gramas.

Vários antibióticos atuam inibindo a síntese proteica nos ribossomos procarióticos. Antibióticos, como a estreptomicina e a gentamicina, fixam-se à subunidade 30S e interferem com a síntese proteica. Outros antibióticos, como a eritromicina e o cloranfenicol, interferem na síntese proteica pela fixação à subunidade 50S. Devido às diferenças nos ribossomos procarióticos e eucarióticos, a célula microbiana pode ser destruída pelo antibiótico, ao passo que a célula do hospedeiro eucariótico permanece intacta.

Inclusões

Dentro do citoplasma das células procarióticas, há vários tipos de depósitos de reserva, chamados de **inclusões**. As células podem acumular certos nutrientes quando eles são abundantes e usá-los quando estão escassos no ambiente. Evidências sugerem que macromoléculas concentradas nas inclusões evitam o aumento da pressão osmótica que ocorreria se as moléculas estivessem dispersas no citoplasma. Algumas inclusões são comuns a uma ampla variedade de bactérias, ao passo que outras são limitadas a um número pequeno de espécies, servindo, assim, como base para a identificação. Algumas inclusões, como os magnetossomos, são organelas envolvidas por membrana, ao passo que outras inclusões, como os carboxissomos, são envolvidos por complexos proteicos.

Grânulos metacromáticos

Os **grânulos metacromáticos** são grandes inclusões que recebem seu nome pelo fato de que, algumas vezes, coram-se de vermelho com certos corantes azuis, como o azul de metileno. Coletivamente eles são conhecidos como **volutina**. A volutina consiste em uma reserva de fosfato inorgânico (polifosfato), a qual pode ser utilizada na síntese de ATP. É geralmente formada por células que crescem em ambientes ricos em fosfato. Os grânulos metacromáticos são encontrados em algas, fungos e protozoários, bem como em bactérias. Esses grânulos são característicos de *Corynebacterium diphtheriae*, o agente causador da difteria; assim, eles possuem importância diagnóstica.

Grânulos polissacarídicos

As inclusões, conhecidas como **grânulos polissacarídicos**, são caracteristicamente compostas de glicogênio e amido, e sua presença pode ser demonstrada quando iodo é aplicado às células. Na presença de iodo, os grânulos de glicogênio ficam na cor marrom-avermelhada, e os grânulos de amido ficam azuis.

Inclusões lipídicas

As **inclusões lipídicas** aparecem em várias espécies de *Mycobacterium, Bacillus*, *Azotobacter*, *Spirillum* e outros gêneros. Um material de armazenamento lipídico comum, exclusivo das bactérias, é o polímero *ácido poli-β-hidroxibutírico*. As inclusões lipídicas são reveladas pela coloração das células com corantes solúveis em gordura, como os corantes de Sudão.

Grânulos de enxofre

Determinadas bactérias – por exemplo, as "bactérias sulfurosas", que pertencem ao gênero *Acidithiobacillus* – obtêm energia pela oxidação de compostos que contêm e não contêm enxofre. Essas

Caso clínico

O antibiótico eliminou as bactérias, contudo, endotoxinas foram liberadas quando as células morreram, ocasionando a piora do quadro de Jessie. O médico de Jessie prescreveu polimixina, antibiótico que não provoca a liberação de endotoxinas, e ao qual Jessie responde favoravelmente.

Enquanto Irene atende Jessie, ela observa que outro paciente está consumindo cubos de gelo recebidos de um parente. Em um palpite, Irene corre de volta ao seu escritório para descobrir se as máquinas de gelo haviam sido analisadas. Elas não haviam sido. Ela ordena imediatamente que sejam coletadas amostras das máquinas para análise em cultura. Seu palpite estava correto: as amostras foram positivas para *K. pneumoniae*. As bactérias que estavam crescendo nas tubulações de água do hospital entraram na máquina de gelo junto com a água.

Como *K. pneumoniae* pode crescer em tubulações de água?

73 83 85 91 94

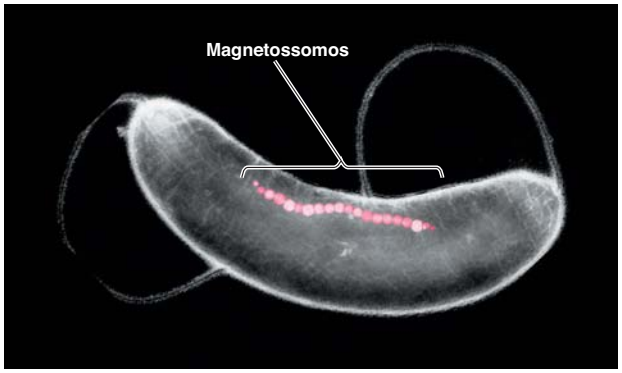


Figura 4.20 Magnetossomos. Esta microfotografia do *Magnetospirilllum magnetotacticum* mostra uma cadeia de magnetossomos. Esta bactéria é normalmente encontrada no lodo superficial de águas doces.

P De que forma os magnetossomos se comportam como ímãs?

bactérias podem armazenar **grânulos de enxofre** na célula, onde eles servem como reserva de energia.

Carboxissomos

Os **carboxissomos** são inclusões que contêm a enzima ribulose-1,5-difosfato-carboxilase. As bactérias fotossintéticas que utilizam dióxido de carbono como sua única fonte de carbono requerem essa enzima para a fixação do dióxido de carbono. Entre as bactérias que contêm carboxissomos estão as bactérias nitrificantes, as cianobactérias e os aciditiobacilos.

Vacúolos de gás

Cavidades ocas encontradas em muitos procariotos aquáticos, incluindo as cianobactérias, as bactérias fotossintéticas anoxigênicas e as halobactérias, são denominadas **vacúolos de gás**. Cada vacúolo consiste em fileiras de várias *vesículas de gás* individuais, que são cilindros ocos recobertos por proteína. Os vacúolos de gás mantêm a flutuação, a fim de que as células possam permanecer na profundidade apropriada de água para receberem quantidades suficientes de oxigênio, luz e nutrientes.

Magnetossomos

Os **magnetossomos** são inclusões de óxido de ferro (Fe_3O_4) circundadas por invaginações da membrana plasmática. Os magnetossomos são formados por várias bactérias gram-negativas, como *Magnetospirillum magnetotacticum*, e atuam como ímãs (**Figura 4.20**). As bactérias podem usar os magnetossomos para se moverem, para baixo, até atingirem um local de fixação aceitável. *In vitro*, os magnetossomos podem decompor o peróxido de hidrogênio, que se forma nas células em presença de oxigênio. Os pesquisadores especulam que os magnetossomos podem proteger a célula contra o acúmulo de peróxido de hidrogênio.

Endósporos

Quando os nutrientes essenciais se esgotam, determinadas bactérias gram-positivas, como aquelas dos gêneros *Clostridium* e *Bacillus*, formam células "dormentes" especializadas, chamadas de **endósporos** (**Figura 4.21**). Como você verá mais adiante, alguns membros do gênero *Clostridium* causam doenças como a gangrena, o tétano, o botulismo e a intoxicação alimentar. Alguns membros do gênero *Bacillus* causam o antraz e a intoxicação alimentar. Exclusivos das bactérias, os endósporos são células desidratadas altamente duráveis, com paredes espessas e camadas adicionais. Eles são formados internamente à membrana celular bacteriana.

Quando liberados no ambiente, podem sobreviver a temperaturas extremas, falta de água e exposição a muitas substâncias químicas tóxicas e radiação. Por exemplo, endósporos de 7500 anos de idade de *Thermoactinomyces vulgaris*, derivados do lodo congelado do Lago Elk, em Minnesota, germinaram quando reaquecidos e colocados em um meio nutriente, e existem relatos de que endósporos de 25 a 40 milhões de anos de idade, encontrados no intestino de uma abelha sem ferrão que estava presa em âmbar (resina de árvore endurecida), na República Dominicana, germinaram quando colocados em meio nutriente. Embora os endósporos verdadeiros sejam encontrados em bactérias gram-positivas, uma espécie de gram-negativa, *Coxiella burnetii*, o agente causador da febre Q, normalmente uma doença branda com sintomas semelhantes à gripe, forma estruturas similares a endósporos, que resistem ao calor e a substâncias químicas, e podem ser coradas com corantes para endósporos (ver Figura 24.13, p. 692).

O processo de formação do endósporo no interior de uma célula vegetativa leva várias horas e é conhecido como **esporulação** ou **esporogênese** (Figura 4.21a). Células vegetativas de bactérias que formam endósporos iniciam a esporulação quando um nutriente essencial, como uma fonte de carbono ou nitrogênio, torna-se escassa ou indisponível. No primeiro estágio observável da esporulação, um cromossomo bacteriano recém-replicado e uma pequena porção de citoplasma são isolados por uma invaginação da membrana plasmática, denominada *septo do esporo*. O septo do esporo se torna uma membrana dupla que circunda o cromossomo e o citoplasma. Essa estrutura, inteiramente fechada dentro da célula original, é denominada *pré-esporo*. Camadas espessas de peptideoglicano são dispostas entre as duas lâminas da membrana. Então, uma *espessa capa* de proteína se forma em torno de toda a membrana externa. Esse revestimento é responsável pela resistência dos endósporos a muitas substâncias químicas agressivas. A célula original é degradada, e o endósporo é liberado.

O diâmetro do endósporo pode ser o mesmo, menor ou maior que o diâmetro da célula vegetativa. Dependendo da espécie, o endósporo pode estar localizado de maneira *terminal* (em uma extremidade), *subterminal* (próximo a uma extremidade; Figura 4.21b) ou *central* no interior da célula vegetativa. Quando o endósporo amadurece, a parede celular vegetativa se rompe (lise), matando a célula, e o endósporo é liberado.

A maior parte da água presente no citoplasma do pré-esporo é eliminada no momento em que a esporulação está completa, e os endósporos não realizam reações metabólicas.

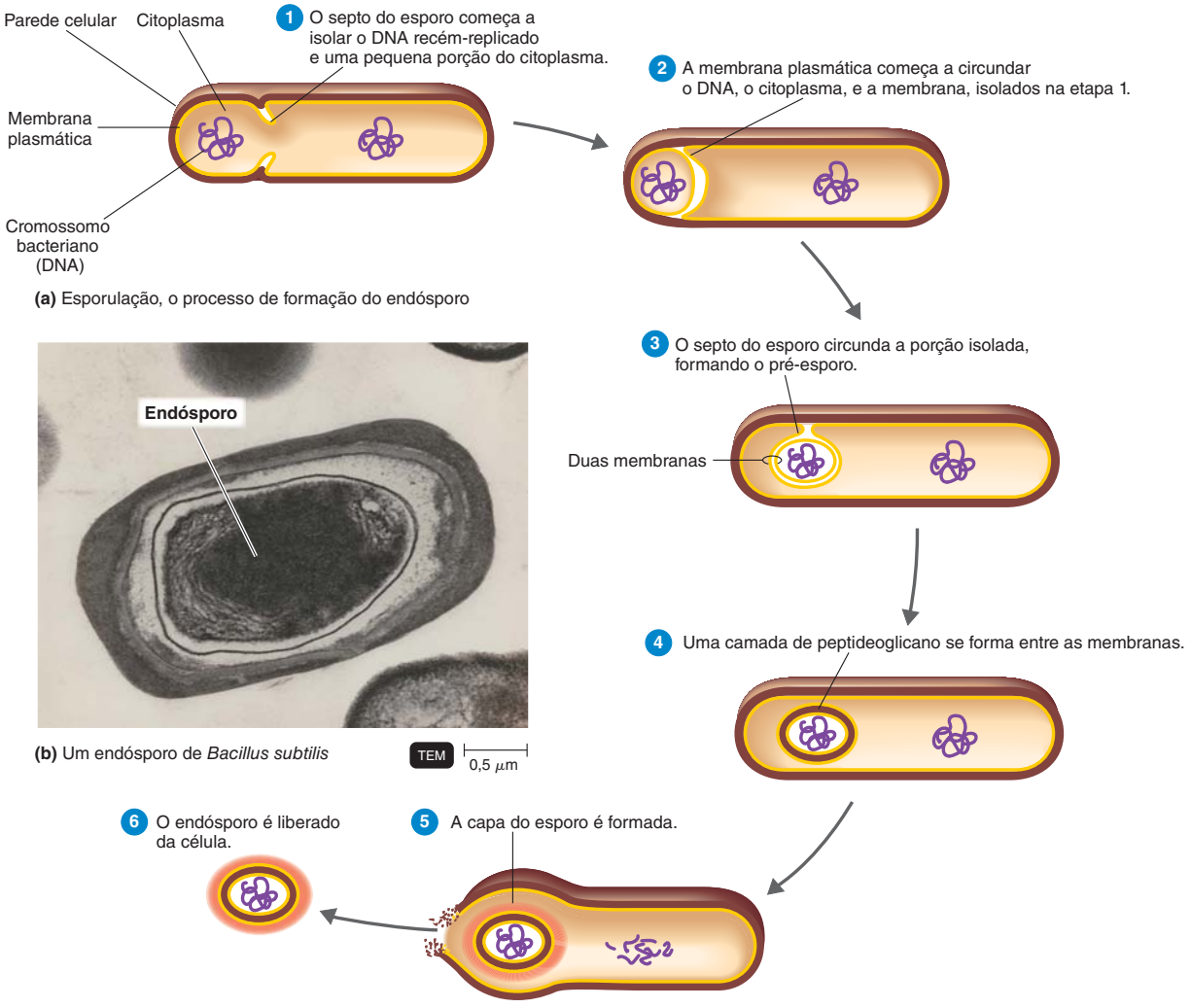


Figura 4.21 **Formação do endósporo por esporulação.**

P Quais propriedades tornam os endósporos resistentes aos processos que normalmente destroem as células vegetativas?

O endósporo contém uma grande quantidade de um ácido orgânico, chamado de *ácido dipicolínico* (ADP), o qual é acompanhado por um grande número de íons cálcio. Evidências indicam que o ADP protege o DNA do endósporo contra danos. O cerne altamente desidratado do endósporo contém somente DNA, pequenas quantidades de RNA, ribossomos, enzimas e algumas moléculas pequenas importantes. Esses componentes celulares são essenciais para retomar posteriormente o metabolismo.

Os endósporos podem permanecer dormentes por milhares de anos. Um endósporo retorna ao seu estado vegetativo por um processo chamado de **germinação**. A germinação é desencadeada pelo calor alto, como aquele utilizado na produção de conservas, ou por pequenas moléculas, chamadas de *germinantes*. Os germinantes identificados até o presente momento são a alanina e a inosina (nucleotídeos). Então, as enzimas do endósporo rompem as camadas extras que o circundam, a água entra e o metabolismo recomeça. Como uma célula vegetativa forma um único endósporo que, após a germinação, permanece uma célula única, a esporulação em bactérias *não* é um meio de reprodução. Esse processo não aumenta o número de células. Os endósporos bacterianos se diferem dos esporos formados pelos actinomicetos (procariotos) e pelos eucariotos, fungos e algas, os quais se destacam da célula parental e se desenvolvem em um novo organismo, o que representa uma reprodução.

Os endósporos são importantes do ponto de vista clínico e para a indústria alimentícia, pois são resistentes a processos que normalmente destroem as células vegetativas. Esses processos incluem o aquecimento, a dessecação, a utilização de substâncias químicas e a radiação. Enquanto a maioria das células vegetativas é destruída por temperaturas acima de 70°C, os endósporos podem sobreviver em água fervente por várias horas ou mais. Os endósporos de bactérias termofílicas (que apreciam o calor) podem

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Por que os microbiologistas estudam os cupins?

Embora os cupins sejam famosos por sua habilidade de consumir madeira, eles são incapazes de digeri-la. Para quebrar a celulose, os cupins necessitam da ajuda de uma variedade de microrganismos.

Os cupins contêm, no interior de seus tratos digestórios, microrganismos simbióticos que digerem a celulose que os cupins mastigam e engolem. Na realidade, esses microrganismos simbióticos apenas conseguem sobreviver devido a outros simbiontes ainda menores que vivem sobre e no interior deles, sem os quais eles não seriam sequer capazes de se moverem. Estudando como um único cupim sobrevive, os microbiologistas desenvolveram um conhecimento totalmente novo sobre a simbiose.

A dependência dos cupins de bactérias fixadoras de nitrogênio, para fornecer o nitrogênio necessário, e de protozoários, como *Trichonympha sphaerica*, para digerir a celulose, são exemplos de endossimbiose, uma relação simbiótica com um organismo que vive no interior do corpo do hospedeiro (neste caso, no interior do intestino posterior do cupim).

No entanto, o panorama é mais complicado do que isso para *T. sphaerica*, que é incapaz de digerir a celulose sem o auxílio de bactérias que vivem no interior de seu próprio corpo: em outras palavras, o protozoário possui os seus próprios endossimbiontes.

Certos flagelados que acometem o intestino posterior, como *T. sphaerica*, também demonstram outra forma de simbiose – a ectossimbiose, uma relação simbiótica com organismos que vivem fora de seu próprio corpo. Avanços recentes em microscopia mostraram que esses flagelados são recobertos por fileiras precisas de milhares de bactérias, sejam bastonetes ou espiroquetas. Se essas bactérias forem destruídas, o protozoário ficará impossibilitado de se mover. Em vez de utilizar os seus próprios flagelos para a locomoção, o protozoário conta com as fileiras de bactérias para movê-lo, como se fossem remadores em um barco.

O protozoário *Mixotricha*, por exemplo, possui fileiras de espiroquetas em sua superfície (ver foto, à direita). A porção final de cada espiroqueta se apoia em uma protuberância, conhecida como presilha. As espiroquetas ondulam em uníssono, criando ondas de movimento ao longo da superfície de *Mixotricha*.

Bactérias em forma de bastão se alinham em sulcos que recobrem a superfície dos devescovinídeos, outro grupo de protozoários do tubo digestório posterior dos cupins. Cada bastonete tem 12 flagelos que se sobrepõem aos flagelos das bactérias vizinhas, formando um filamento contínuo ao longo do sulco. As bactérias movem seus flagelos para criar ondas coordenadas ao longo de todas essas fileiras de filamentos e, dessa forma, impulsionar o protozoário.

***Mixotricha*, um protozoário que vive no trato digestório do cupim.**

Sid Tamm e colaboradores, na Universidade de Boston, descobriram que o protozoário não pode controlar a motilidade do ectossimbionte. *Mixotricha* usa seus flagelos para conduzir, e as bactérias movem o protozoário à frente, empurrando e sendo empurradas por seus vizinhos, como os carrinhos que batem e voltam em parques de diversão.

Resolução do caso clínico

É o glicocálice que permite que as bactérias presentes na água se fixem no interior de uma tubulação. As bactérias crescem lentamente na água da torneira, que é pobre em nutrientes, mas não são desalojadas pelo fluxo de água. Assim, uma camada limosa de bactérias pode se acumular no encanamento. Irene descobriu que o desinfetante utilizado no sistema de fornecimento de água do hospital era inadequado para prevenir o crescimento bacteriano. Algumas bactérias podem ser desalojadas pelo fluxo de água, e até mesmo as bactérias normalmente inofensivas podem infectar uma incisão cirúrgica ou um hospedeiro debilitado.

73 83 85 91 94

sobreviver na água fervente por 19 horas. As bactérias formadoras de endósporos são um problema para a indústria de alimentos, pois podem sobreviver ao subprocessamento e, se ocorrerem condições para o crescimento, algumas espécies produzirão toxinas e doença. Métodos especiais para controlar os organismos que produzem endósporos são discutidos no Capítulo 7.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Onde o DNA está localizado em uma célula procariótica? **4-10**
- Qual é a função geral das inclusões? **4-11**
- Sob quais condições são formados os endósporos? **4-12**

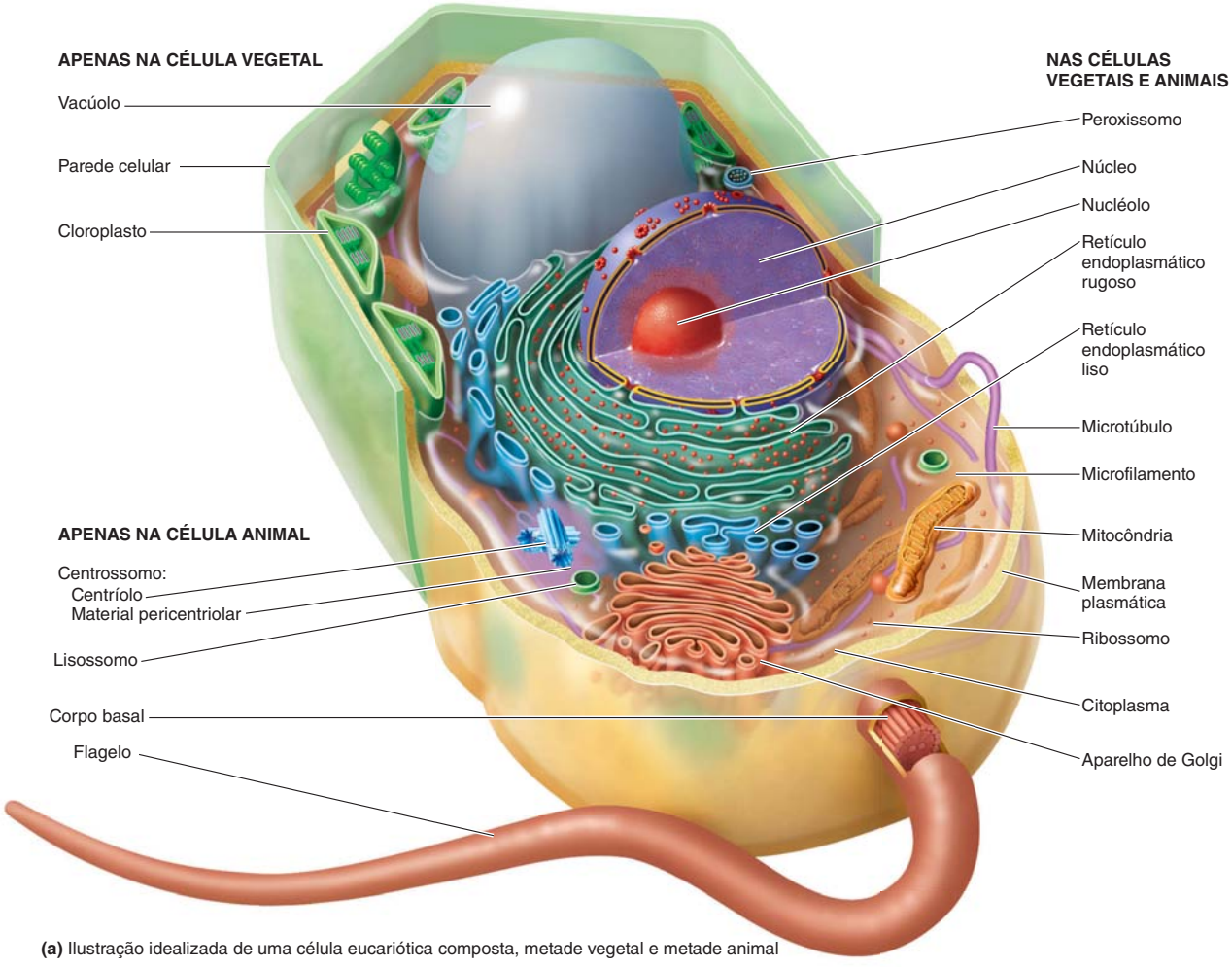
* * *

Após termos examinado a anatomia funcional da célula procariótica, veremos agora a anatomia funcional da célula eucariótica.

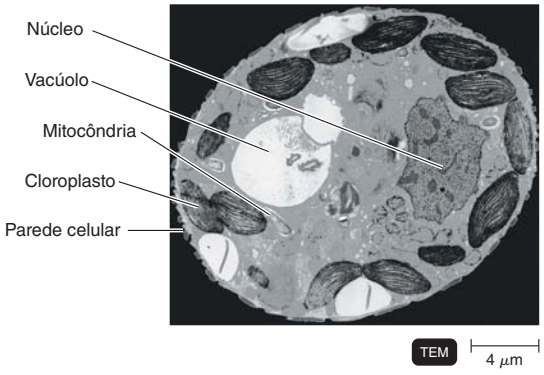
A célula eucariótica

Como mencionado anteriormente, os organismos eucarióticos incluem as algas, os protozoários, os fungos, as plantas e os animais. Em geral, a célula eucariótica é maior e estruturalmente mais complexa do que a célula procariótica (**Figura 4.22**). Quando a estrutura da célula procariótica na Figura 4.6 é comparada com a da célula eucariótica, as diferenças entre os dois tipos de células tornam-se aparentes. As principais diferenças entre as células procariótica e eucariótica estão resumidas na **Tabela 4.2**, na página 96.

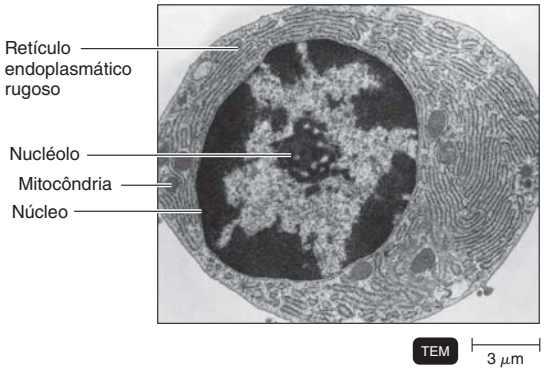
ASM: Embora os eucariotos microscópicos (p. ex., fungos, protozoários e algas) realizem alguns dos mesmos processos realizados pelas bactérias, muitas das propriedades celulares são fundamentalmente diferentes.



(a) Ilustração idealizada de uma célula eucariótica composta, metade vegetal e metade animal



(b) Microfotografia eletrônica de transmissão de uma célula vegetal



(c) Microfotografia eletrônica de transmissão de uma célula animal

Figura 4.22 Células eucarióticas mostrando suas estruturas típicas.

P Quais reinos contêm os organismos eucarióticos?

Tabela 4.2 Principais diferenças entre as células procarióticas e eucarióticas

Característica	Procariótica	Eucariótica
Tamanho da célula	Em geral, 0,2 a 2 µm de diâmetro	Em geral, 10 a 100 µm de diâmetro
Núcleo	Geralmente sem membrana nuclear ou nucléolo, com exceção de *Gemmata* (ver Figura 11.23)	Núcleo verdadeiro, consistindo em membrana nuclear e nucléolo
Organelas revestidas por membrana	Relativamente poucas	Presentes; os exemplos incluem núcleo, lisossomos, aparelho de Golgi, retículo endoplasmático, mitocôndria e cloroplastos
Flagelo	Consistem em dois blocos construtivos de proteína	Complexos; consistem em múltiplos microtúbulos
Glicocálice	Presente como cápsula ou camada limosa	Presente em algumas células sem parede celular
Parede celular	Geralmente presente; complexa do ponto de vista químico (a parede celular bacteriana típica inclui peptideoglicano)	Quando presente, quimicamente simples (inclui celulose e quitina)
Membrana plasmática	Carboidratos e geralmente não apresenta esteróis	Esteróis e carboidratos, que servem como receptores
Citoplasma	Citoesqueleto (proteínas MreB e ParM, cresetin e FtsZ); ausência de fluxo citoplasmático	Citoesqueleto (microfilamentos, filamentos intermediários e microtúbulos); presença de fluxo citoplasmático
Ribossomos	Tamanho menor (70S)	Tamanho maior (80S); tamanho menor (70S) nas organelas
Cromossomo (DNA)	Geralmente um único cromossomo circular e sem histonas	Múltiplos cromossomos lineares com histonas
Divisão celular	Fissão binária	Envolve mitose
Recombinação sexual	Nenhuma; somente transferência de DNA	Envolve meiose

A seguinte discussão das células eucarióticas acompanhará em paralelo nossa discussão das células procarióticas, iniciando com as estruturas que se estendem para fora da célula.

Flagelos e cílios

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-13 Diferenciar os flagelos procarióticos e eucarióticos.

Muitos tipos de células eucarióticas possuem projeções, as quais são usadas para a locomoção celular ou para mover substâncias ao longo da superfície celular. Essas projeções contêm citoplasma e são revestidas por membrana plasmática. Se as projeções são poucas e longas em relação ao tamanho da célula, são denominadas **flagelos**. Se as projeções são numerosas e curtas, são denominadas **cílios**.

As algas do gênero *Euglena* utilizam um flagelo para a sua locomoção, ao passo que os protozoários, como *Tetrahymena*, utilizam cílios para a sua locomoção (**Figura 4.23a** e Figura 4.23b). Os flagelos e os cílios são ancorados à membrana plasmática por um corpo basal, e ambos consistem em nove pares (duplicatas) de microtúbulos arranjados em um anel, além de mais outros dois microtúbulos, localizados no centro deste anel, um arranjo chamado de *arranjo 9 + 2* (Figura 4.23c). Os **microtúbulos** são tubos longos ocos, compostos de uma proteína, denominada *tubulina*. Um flagelo procariótico rotaciona, mas um flagelo eucariótico se move de forma ondulante (Figura 4.23d). Para ajudar a manter os materiais estranhos fora dos pulmões, as células ciliadas do sistema respiratório humano movem os materiais ao longo da superfície das células nos tubos brônquicos e na traqueia, em direção à garganta e à boca (ver Figura 16.3, p. 444).

A parede celular e o glicocálice

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-14 Comparar e diferenciar as paredes celulares procarióticas e eucarióticas e os glicocálices.

A maioria das células eucarióticas possui paredes celulares, embora geralmente sejam muito mais simples que as das células procarióticas. Muitas algas possuem paredes celulares consistindo no polissacarídeo *celulose* (como todas as plantas); outras substâncias químicas também podem estar presentes. As paredes celulares de alguns fungos também contêm celulose, porém, na maioria dos fungos, o principal componente estrutural da parede celular é o polissacarídeo *quitina*, um polímero de unidades de N-acetilglicosamina (NAG). (A quitina também é o principal componente estrutural do exoesqueleto dos crustáceos e insetos.) As paredes celulares das leveduras contêm os polissacarídeos *glicano* e *manana*. Em eucariotos que não possuem parede celular, a membrana plasmática pode ser o revestimento externo; contudo, as células em contato direto com o ambiente podem apresentar revestimentos fora da membrana plasmática. Os protozoários não possuem uma parede celular típica; em vez disso, têm uma proteína externa de revestimento flexível, denominada *película*.

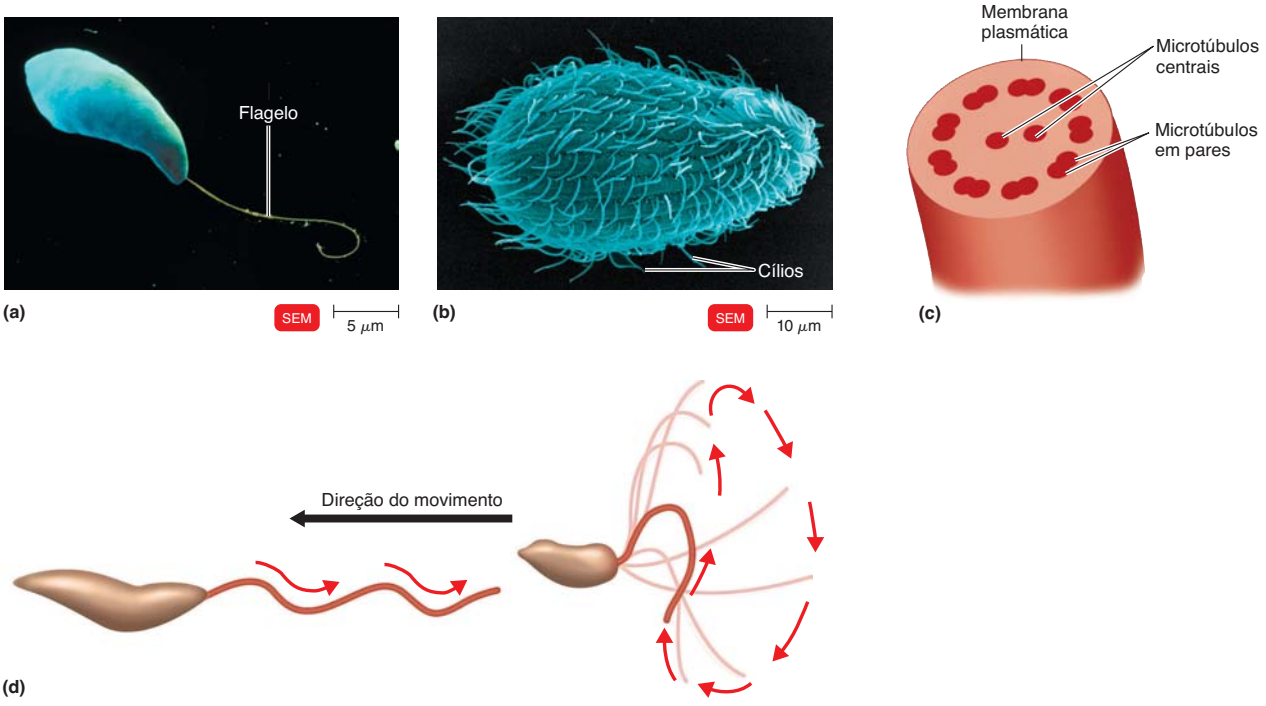


Figura 4.23 Flagelos e cílios eucarióticos. **(a)** Uma microfotografia de *Euglena*, um protozoário que contém clorofila, com o seu flagelo. **(b)** Uma microfotografia de *Tetrahymena*, protozoário comum de água doce, com cílios. **(c)** A estrutura interna de um flagelo (ou cílio), apresentando o arranjo 9 + 2 dos microtúbulos. **(d)** O padrão de movimento de um flagelo eucariótico.

P Qual a diferença entre os flagelos procarióticos e eucarióticos?

Em outras células eucarióticas, incluindo as células animais, a membrana plasmática é coberta por um **glicocálice**, uma camada de material contendo quantidades substanciais de carboidratos adesivos. Alguns desses carboidratos são ligados covalentemente a proteínas e lipídeos na membrana plasmática, formando glicoproteínas e glicolipídeos que ancoram o glicocálice à célula. O glicocálice reforça a superfície celular, auxilia na união das células umas às outras e pode contribuir para o reconhecimento entre as células.

As células eucarióticas não contêm peptideoglicano, a estrutura da parede celular procariótica. Isso é clinicamente significativo, pois antibióticos, como as penicilinas e as cefalosporinas, atuam contra o peptideoglicano, não afetando, portanto, as células eucarióticas humanas.

A membrana plasmática (citoplasmática)

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-15 Comparar e diferenciar as membranas plasmáticas procarióticas e eucarióticas.

A **membrana plasmática (citoplasmática)** das células eucarióticas e procarióticas é bastante similar em função e em relação à sua estrutura básica. Existem, contudo, diferenças nos tipos de proteínas encontradas nas membranas. As membranas eucarióticas também contêm carboidratos, que servem como sítios de ligação para as bactérias e como sítios receptores que assumem um papel nas funções de reconhecimento entre as células. As membranas plasmáticas eucarióticas também contêm *esteróis*, lipídeos complexos não encontrados nas membranas plasmáticas procarióticas (com exceção das células de *Mycoplasma*). Os esteróis parecem estar associados à capacidade das membranas de resistirem à lise resultante da elevação da pressão osmótica.

As substâncias podem atravessar as membranas plasmáticas eucarióticas e procarióticas por difusão simples, difusão facilitada, osmose ou transporte ativo. A translocação de grupo não ocorre em células eucarióticas. Contudo, as células eucarióticas podem utilizar um mecanismo chamado de **endocitose**. Isso ocorre quando um segmento da membrana plasmática circunda uma partícula ou molécula grande, recobre-a e a conduz para dentro da célula.

Os três tipos de endocitose são a fagocitose, a pinocitose, e a endocitose mediada por receptor. Durante a *fagocitose*, projeções celulares, chamadas de pseudópodes, englobam as partículas e as conduzem para o interior da célula. A fagocitose é usada pelos leucócitos para destruir bactérias e substâncias estranhas (ver Figura 16.8, p. 451, e uma discussão mais aprofundada, no Capítulo 16). Na *pinocitose*, a membrana plasmática dobra-se para dentro, trazendo o líquido extracelular para o interior da célula, juntamente com qualquer substância que esteja dissolvida nele. Na *endocitose mediada por receptor*, as substâncias (ligantes) ligam-se a receptores na membrana. Quando a ligação ocorre, a membrana dobra-se para dentro. A endocitose mediada por receptor é uma das formas pelas quais os vírus podem entrar em uma célula animal (ver Figura 13.14a, p. 374).

Citoplasma

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-16 Comparar e diferenciar os citoplasmas procarióticos e eucarióticos.

O **citoplasma** das células eucarióticas inclui as substâncias no interior da membrana plasmática e externas ao núcleo (ver Figura 4.22). O citoplasma é a substância na qual vários componentes celulares são encontrados. (O termo **citosol** se refere à porção líquida do citoplasma.) O **citoesqueleto** dos eucariotos consiste em pequenos bastões (*microfilamentos* e *filamentos intermediários*) e cilindros (*microtúbulos*). Como vimos anteriormente, eles correspondem, respectivamente, às proteínas MreB e ParM, crescetina e FtsZ do citoesqueleto procariótico. O citoesqueleto dos eucariotos fornece suporte, aspecto morfológico e auxílio no transporte de substâncias pela célula (e até mesmo no movimento de toda a célula, como na fagocitose). O movimento do citoplasma eucariótico de uma parte da célula para outra, que auxilia a distribuir os nutrientes e mover a célula sobre uma superfície, é denominado **fluxo citoplasmático**. Outra diferença entre o citoplasma procariótico e o eucariótico é que muitas das enzimas importantes encontradas no líquido citoplasmático dos procariotos estão contidas nas organelas dos eucariotos.

Ribossomos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-17 Comparar a estrutura e a função dos ribossomos eucarióticos e procarióticos.

Aderidos à superfície externa do retículo endoplasmático rugoso (discutido na p. 99) estão os **ribossomos** (ver Figura 4.25), os quais também são encontrados livres no citoplasma. Como nos procariotos, os ribossomos são locais de síntese proteica na célula.

Os ribossomos das células eucarióticas são um pouco mais largos e mais densos do que aqueles encontrados nas células procarióticas. Esses ribossomos eucarióticos são 80S, cada um dos quais consistindo em uma subunidade maior 60S, contendo três moléculas de rRNA, e uma subunidade menor 40S, com uma molécula de rRNA. As subunidades são feitas separadamente no nucléolo e, uma vez produzidas, deixam o núcleo e acoplam-se no citosol. Cloroplastos e mitocôndrias contêm ribossomos 70S, o que indica a sua evolução a partir dos procariotos (teoria discutida na p. 101.) O papel dos ribossomos na síntese proteica será discutido mais detalhadamente no Capítulo 8.

Alguns ribossomos, chamados de *ribossomos livres*, não estão aderidos à nenhuma estrutura do citoplasma. Os ribossomos livres sintetizam principalmente proteínas utilizadas *dentro* da célula. Outros ribossomos, chamados de *ribossomos ligados à membrana*, aderem-se à membrana nuclear e ao retículo endoplasmático. Esses ribossomos sintetizam as proteínas destinadas à inserção na membrana plasmática ou à exportação a partir da célula onde foram produzidas. Os ribossomos localizados dentro da mitocôndria sintetizam as proteínas mitocondriais. Frequentemente, de 10 a 20 ribossomos se unem em um arranjo sequencial, chamado de *polirribossomo*.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique ao menos uma diferença significativa entre cílios e flagelos eucarióticos e procarióticos, paredes celulares, membranas plasmáticas e citoplasma. **4-13 a 4-16**
- O antibiótico eritromicina se liga à porção 50S de um ribossomo. Qual o efeito dessa ligação na célula procariótica? E na célula eucariótica? **4-17**

Organelas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

4-18 Definir *organelas*.

4-19 Descrever as funções do núcleo, do retículo endoplasmático, do aparelho de Golgi, dos lisossomos, dos vacúolos, das mitocôndrias, dos cloroplastos, dos peroxissomos e dos centrossomos.

As **organelas** são estruturas com formatos específicos e funções especializadas, sendo características das células eucarióticas. Elas incluem o núcleo, o retículo endoplasmático, o aparelho de Golgi, os lisossomos, os vacúolos, as mitocôndrias, os cloroplastos, os peroxissomos e os centrossomos. Nem todas as organelas descritas podem ser encontradas em todas as células. Determinadas células possuem seu próprio tipo e distribuição de organelas, com base na especialização, idade e nível de atividade.

O núcleo

A organela eucariótica mais característica é o núcleo (ver Figura 4.22). O **núcleo** (**Figura 4.24**) costuma ser esférico ou oval e a maior estrutura encontrada na célula, contendo quase toda a informação hereditária (DNA). Algum DNA também é encontrado nas mitocôndrias e nos cloroplastos dos organismos fotossintéticos.

O núcleo é circundado por uma membrana dupla, chamada de **envelope nuclear**. Ambas as membranas lembram a membrana plasmática em sua estrutura. Pequenos canais na membrana, denominados **poros nucleares**, permitem a comunicação do núcleo com o citoplasma (Figura 4.24b). Os poros nucleares controlam o movimento de substâncias entre o núcleo e o citoplasma. Dentro do envelope nuclear existem um ou mais corpos esféricos, denominados **nucléolos**. Os nucléolos são, na verdade, regiões condensadas de cromossomos onde o RNA ribossomal está sendo sintetizado. O RNA ribossomal é um componente essencial dos ribossomos.

O núcleo também contém a maior parte do DNA da célula, que é combinado a várias proteínas, incluindo algumas proteínas básicas, denominadas **histonas**, e outras proteínas. A combinação de cerca de 165 pares de bases de DNA e 9 moléculas de histonas é referida como um *nucleossomo*. Quando a célula não está se reproduzindo, o DNA e suas proteínas

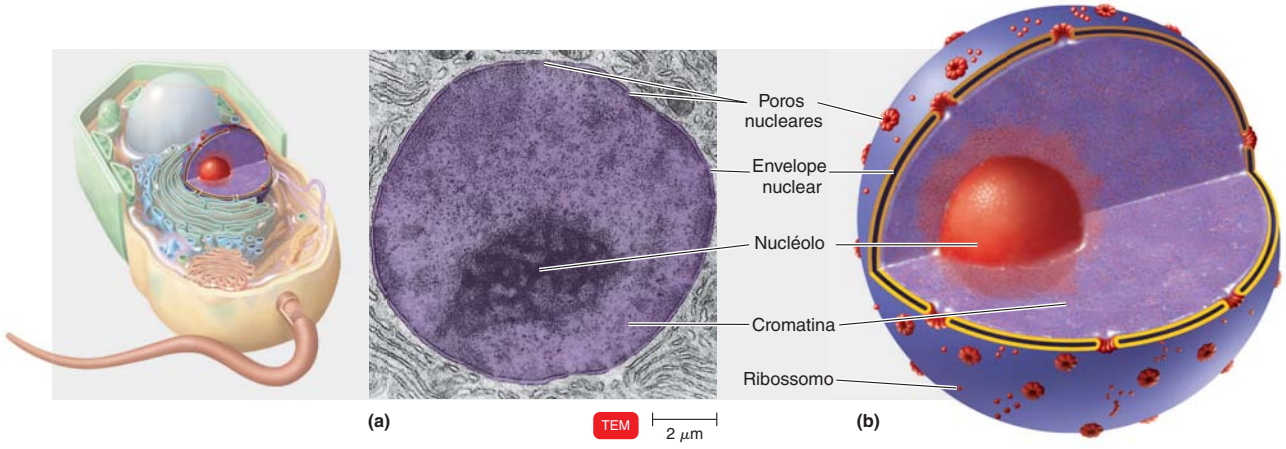


Figura 4.24 **O núcleo eucariótico.** **(a)** Microfotografia de um núcleo. **(b)** Ilustração dos detalhes de um núcleo.

P O que mantém o núcleo suspenso na célula?

associadas parecem uma massa enovelada, denominada **cromatina**. Durante a divisão nuclear, a cromatina se enovela em corpos semelhantes a bastões curtos e espessos, chamados de **cromossomos**. Os cromossomos procarióticos não sofrem esse processo, não possuem histonas e não são revestidos por um envelope nuclear.

As células eucarióticas necessitam de dois elaborados mecanismos, a mitose e a meiose, para segregar cromossomos antes da divisão celular. Nenhum desses processos ocorre nas células procarióticas.

Retículo endoplasmático

No interior do citoplasma das células eucarióticas está o **retículo endoplasmático**, ou **RE**, uma extensa rede de sacos membranosos achatados ou túbulos, chamados de **cisternas** (Figura 4.25). A rede do RE é contínua ao envelope nuclear (ver Figura 4.22a).

A maioria das células eucarióticas contém duas formas de RE distintas, mas inter-relacionadas, que diferem em estrutura e função. A membrana do **RE rugoso** é contínua à membrana nuclear e, em geral, dobra-se em uma série de sacos achatados. A superfície exterior do RE rugoso é salpicada de ribossomos, o local da síntese proteica. Proteínas sintetizadas pelos ribossomos que estão aderidas ao RE rugoso penetram nas cisternas dentro do RE para processamento e seleção. Em alguns casos, as enzimas dentro das cisternas agregam as proteínas a carboidratos para formar glicoproteínas. Em outros casos, as enzimas aderem as proteínas aos fosfolipídeos, também sintetizados pelo RE rugoso. Essas moléculas podem ser incorporadas às membranas das organelas ou à membrana plasmática. Dessa forma, o

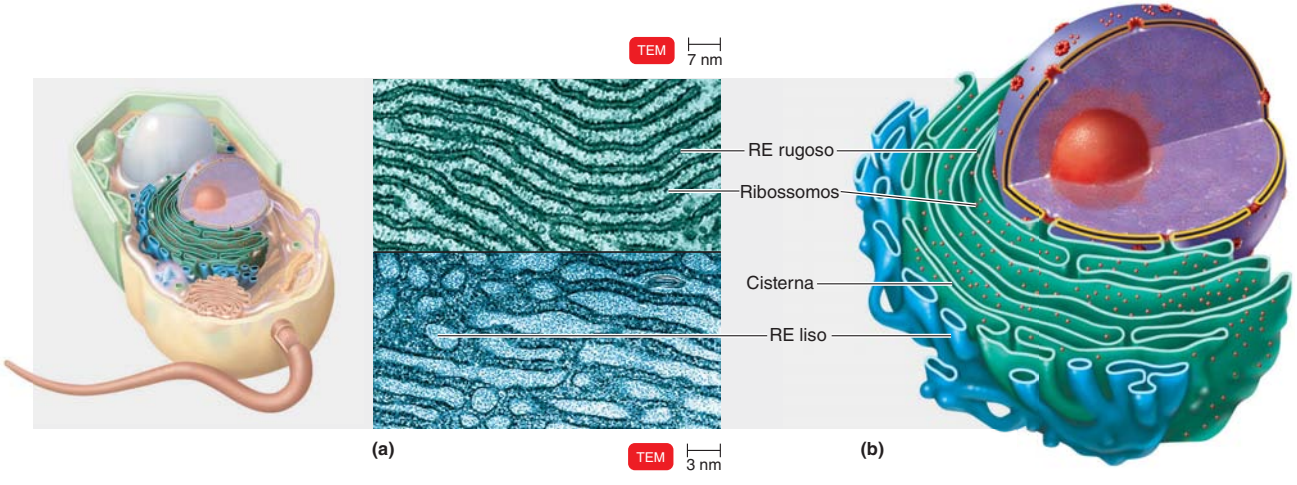


Figura 4.25 **Retículo endoplasmático rugoso e ribossomos.** **(a)** Uma microfotografia do retículo endoplasmático rugoso e dos ribossomos. **(b)** Uma ilustração dos detalhes do retículo endoplasmático.

P Quais funções do RE rugoso e do RE liso são similares?

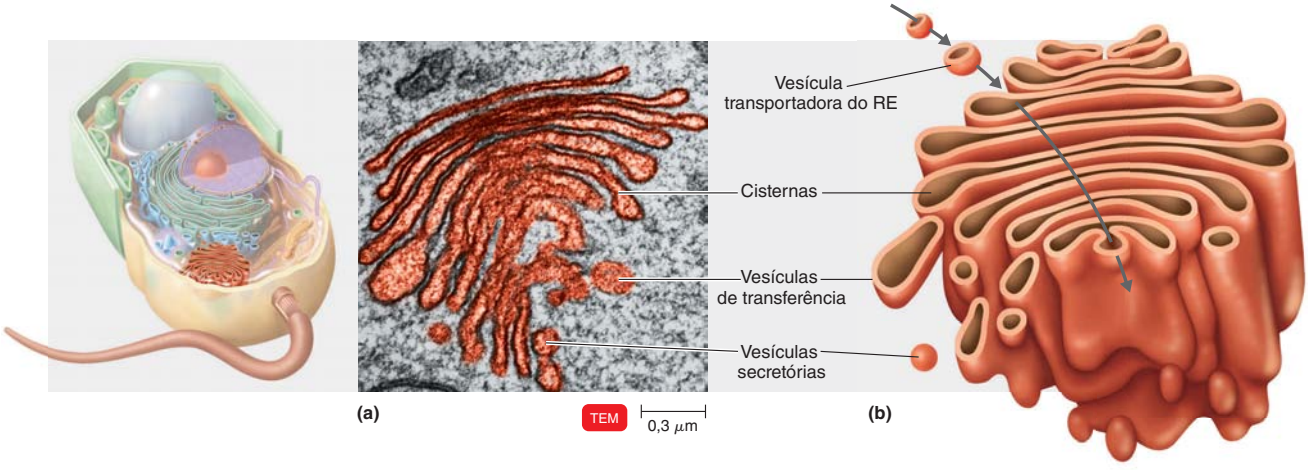


Figura 4.26 O aparelho de Golgi. **(a)** Uma microfotografia do aparelho de Golgi. **(b)** Uma ilustração dos detalhes do aparelho de Golgi.

P Qual a função do aparelho de Golgi?

RE rugoso é uma fábrica para a síntese de proteínas secretoras e moléculas das membranas.

O **RE liso** se estende a partir do RE rugoso para formar uma rede de túbulos de membranas (ver Figura 4.25). Diferentemente do RE rugoso, o RE liso não possui ribossomos na superfície externa de sua membrana. Entretanto, o RE liso contém enzimas exclusivas que o tornam funcionalmente mais diverso que o RE rugoso. Embora não sintetize proteínas, o RE liso sintetiza fosfolipídeos, assim como o RE rugoso. O RE liso também sintetiza gorduras e esteroides, como o estrogênio e a testosterona. Nas células hepáticas, as enzimas do RE liso ajudam a liberar a glicose na corrente sanguínea e a inativar ou destoxificar drogas e outras substâncias potencialmente nocivas (p. ex., o álcool). Nas células musculares, os íons cálcio liberados do retículo sarcoplasmático, uma forma de RE liso, acionam o processo de contração.

Aparelho de Golgi

A maioria das proteínas sintetizadas pelos ribossomos aderidos ao RE rugoso é transportada para outras regiões da célula. A primeira etapa da via de transporte é por intermédio de uma organela, chamada de **aparelho de Golgi**. Ele consiste em 3 a 20 cisternas, que se assemelham a uma pilha de pães sírios (**Figura 4.26**). As cisternas frequentemente são curvas, dando ao aparelho de Golgi um formato que lembra uma xícara.

As proteínas sintetizadas pelos ribossomos no RE rugoso são circundadas por uma porção da membrana do RE, que, eventualmente, brota da superfície da membrana para formar uma **vesícula transportadora**. Essa vesícula se funde com a cisterna do aparelho de Golgi, liberando as proteínas dentro da cisterna. As proteínas são modificadas e se movem de uma cisterna a outra com a ajuda das **vesículas de transferência**, que brotam das bordas das cisternas. As enzimas nas cisternas modificam as proteínas para formar glicoproteínas, glicolipídeos e lipoproteínas. Algumas das proteínas processadas deixam as cisternas em **vesículas secretoras**, que se soltam das cisternas e conduzem as proteínas à membrana plasmática, onde são liberadas por exocitose. Outras proteínas processadas deixam as cisternas em vesículas que liberam seu conteúdo para ser incorporado à membrana plasmática. Por fim, algumas proteínas processadas deixam as cisternas em vesículas que são denominadas **vesículas de armazenamento**. A principal vesícula de armazenamento é o lisossomo, cuja estrutura e funções serão discutidas a seguir.

Lisossomos

Os **lisossomos** são formados a partir dos aparelhos de Golgi e parecem esferas revestidas por uma membrana. Ao contrário das mitocôndrias, os lisossomos possuem apenas uma única membrana e não possuem estrutura interna (ver Figura 4.22). Todavia, eles contêm em torno de 40 tipos diferentes de poderosas enzimas digestórias, capazes de degradar muitos tipos de moléculas. Além disso, essas enzimas podem ainda digerir bactérias que penetram na célula. Os leucócitos humanos, que usam a fagocitose para ingerir bactérias, contêm grandes números de lisossomos.

Vacúolos

Um **vacúolo** (ver Figura 4.22) é um espaço, ou cavidade, no citoplasma de uma célula que é revestido por uma membrana, chamada de *tonoplasto*. Nas células vegetais, os vacúolos podem ocupar de 5 a 90% do volume celular, dependendo do tipo de célula. São derivados dos aparelhos de Golgi e possuem várias funções. Alguns vacúolos servem como organelas temporárias de armazenamento para substâncias como as proteínas, os açúcares, os ácidos orgânicos e os íons inorgânicos. Outros vacúolos se formam durante a endocitose, a fim de auxiliar no transporte de alimento para dentro da célula. Muitas células vegetais

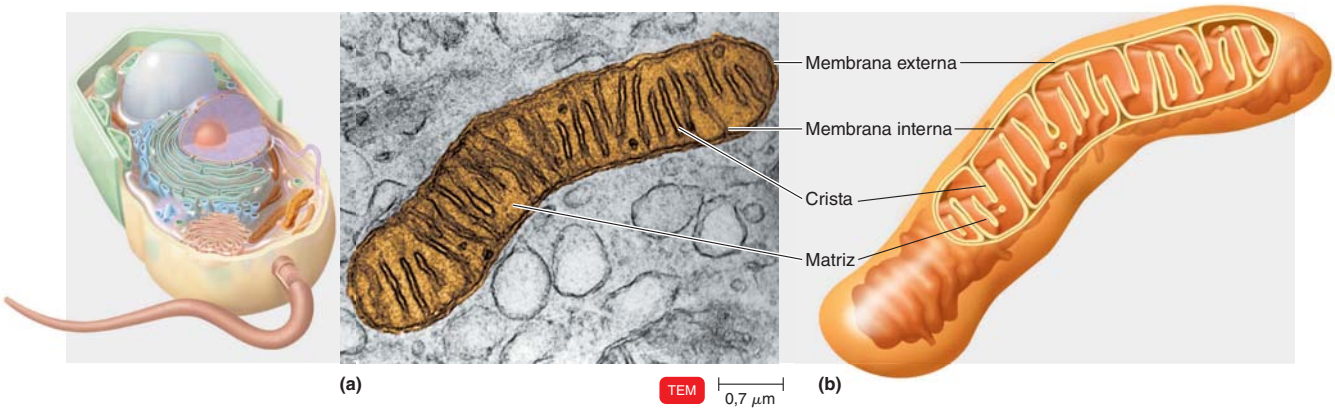


Figura 4.27 Mitocôndria. (a) Microfotografia de uma mitocôndria de uma célula pancreática de um rato. **(b)** Ilustração dos detalhes de uma mitocôndria.

P Em que as mitocôndrias são similares às células procarióticas?

também armazenam subprodutos metabólicos e toxinas que, de outro modo, seriam nocivos ao se acumularem no citoplasma. Finalmente, os vacúolos podem captar água, permitindo às células das plantas aumentarem de tamanho, e também fornecendo rigidez às folhas e aos caules.

Mitocôndria

As organelas alongadas, e de formato irregular, chamadas de **mitocôndrias**, aparecem por todo o citoplasma da maioria das células eucarióticas (ver Figura 4.22). O número de mitocôndrias por célula varia muito entre tipos diferentes de células. Por exemplo, o protozoário *Giardia* não possui mitocôndria, ao passo que as células hepáticas contêm de 1.000 a 2.000 por célula. Uma mitocôndria tem duas membranas similares em estrutura à membrana plasmática (**Figura 4.27**). A membrana mitocondrial externa é lisa, porém a interna está organizada em uma série de pregas, chamadas de **cristas**. O centro da mitocôndria é uma substância semifluida denominada **matriz**. Devido à natureza e ao arranjo das cristas, a membrana interna fornece uma enorme superfície em que as reações químicas podem ocorrer. Algumas proteínas que fazem parte da respiração celular, incluindo a enzima que produz o ATP, estão localizadas nas cristas da membrana mitocondrial interna, e muitas das etapas metabólicas envolvidas na respiração celular estão concentradas na matriz (ver Capítulo 5). As mitocôndrias frequentemente são consideradas o "gerador da célula", devido ao seu papel central na produção de ATP.

As mitocôndrias contêm ribossomos 70S e algum DNA próprio, bem como a maquinaria necessária para replicar, transcrever e traduzir a informação codificada pelo seu DNA. Além disso, as mitocôndrias podem se reproduzir mais ou menos por si mesmas, crescendo e se dividindo em duas.

Cloroplasto

As algas e as plantas verdes contêm uma organela exclusiva, denominada **cloroplasto** (**Figura 4.28**), uma estrutura revestida por membrana que contém o pigmento clorofila e as enzimas necessárias para as fases de captação de luz da fotossíntese (ver Capítulo 5). A clorofila está contida em sacos membranosos achatados, chamados de **tilacoides**; as pilhas de tilacoides são chamadas de *grana* (ver Figura 4.28).

Assim como as mitocôndrias, os cloroplastos contêm ribossomos 70S, DNA e enzimas envolvidos na síntese proteica. Eles são capazes de se multiplicar por si próprios dentro da célula. O modo pelo qual os cloroplastos e as mitocôndrias se multiplicam – aumentando de tamanho e, então, dividindo-se em dois – é notavelmente remanescente da multiplicação bacteriana.

Peroxissomos

Organelas similares em estrutura aos lisossomos, porém menores, são chamadas de **peroxissomos** (ver Figura 4.22). Embora antigamente se pensasse que os peroxissomos brotassem do RE, atualmente é consensual que eles se formam pela divisão de peroxissomos preexistentes.

Os peroxissomos contêm uma ou mais enzimas capazes de oxidar substâncias orgânicas variadas. Por exemplo, substâncias como os aminoácidos e os ácidos graxos são oxidadas nos peroxissomos como parte normal do metabolismo. Além disso, as enzimas nos peroxissomos oxidam substâncias tóxicas, como o álcool. Um subproduto das reações de oxidação é o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), um componente potencialmente tóxico. Contudo, os peroxissomos também contêm a enzima *catalase*, que decompõe o H_2O_2 (ver Capítulo 6, p. 160). Uma vez que a geração e a degradação de H_2O_2 ocorrem na mesma organela, os peroxissomos protegem outras partes da célula dos efeitos tóxicos do H_2O_2.

Centrossomo

O **centrossomo,** localizado próximo ao núcleo, consiste em dois componentes: a área pericentriolar e os centríolos (consulte a Figura 4.22). O *material pericentriolar* é a região do citosol

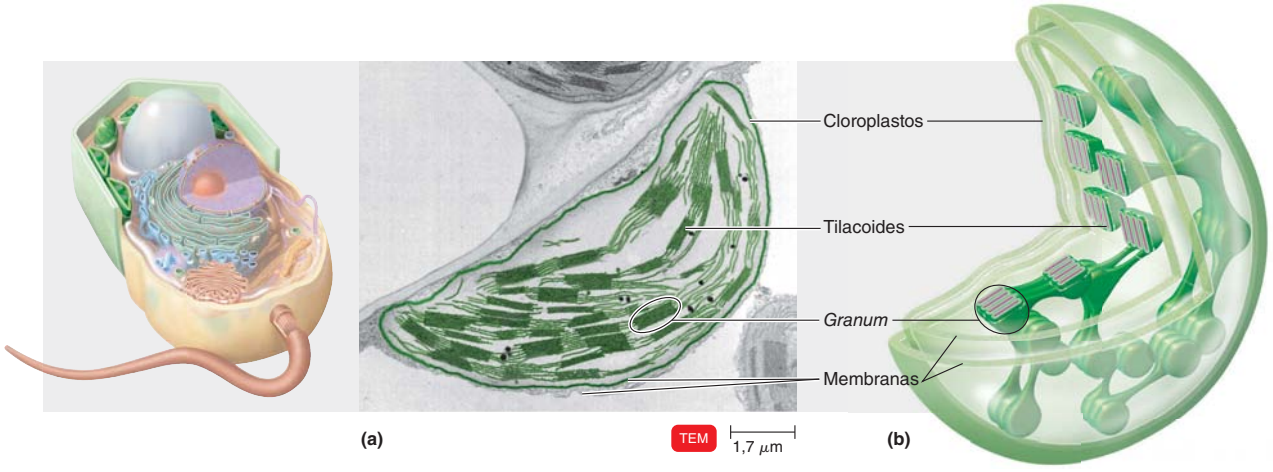


Figura 4.28 Cloroplastos. A fotossíntese ocorre nos cloroplastos; os pigmentos que captam a luz estão localizados nos tilacoides. **(a)** Uma microfotografia dos cloroplastos em uma célula vegetal. **(b)** Uma ilustração dos detalhes de um cloroplasto, mostrando os *grana*.

P Quais as semelhanças entre os cloroplastos e as células procarióticas?

composta de uma densa rede de pequenas fibras proteicas. Essa área é o centro organizacional para o fuso mitótico, que desempenha um papel fundamental na divisão celular e na formação de microtúbulos em células que não estão se dividindo. No material pericentriolar está um par de estruturas cilíndricas, chamadas de *centríolos*, e cada uma é composta por nove grupos de três microtúbulos (triplos) arranjados em um padrão circular, chamado de *arranjo 9 + 0*. O 9 se refere aos nove grupos de microtúbulos, e o 0 se refere à ausência de microtúbulos no centro. O eixo longo de um centríolo está em ângulo reto com o eixo longo de outro.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Compare a estrutura do núcleo de um eucarioto com o nucleoide de um procarioto. **4-18**
- Como o RE liso e o RE rugoso se comparam estrutural e funcionalmente? **4-19**

A evolução dos eucariotos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

4-20 Discutir a evidência que sustenta a teoria endossimbiótica da evolução eucariótica.

Os biólogos geralmente acreditam que a vida surgiu na Terra sob a forma de organismos muito simples, semelhantes a células procarióticas, por volta de 3,5 a 4 bilhões de anos atrás. Há aproximadamente 2,5 bilhões de anos, as primeiras células eucarióticas evoluíram das células procarióticas. Lembre-se que os procariotos e os eucariotos diferem principalmente porque os eucariotos possuem organelas altamente especializadas. A teoria que explica a origem dos eucariotos a partir dos procariotos, apresentada primeiramente por Lynn Margulis, é a **teoria endossimbiótica**. Segundo essa teoria, células bacterianas maiores perderam sua parede celular e englobaram células bacterianas menores. Essa relação, em que um organismo vive dentro de outro, é chamada de *endossimbiose* (*simbiose* = viver junto).

ASM: células, organelas (p. ex., mitocôndrias e cloroplastos) e todas as principais vias metabólicas evoluíram a partir de células procarióticas primitivas.

De acordo com a teoria endossimbiótica, o eucarioto ancestral desenvolveu um núcleo rudimentar quando a membrana plasmática se dobrou em volta do cromossomo (ver Figura 10.2, p. 268). Essa célula, chamada de nucleoplasma, pode ter ingerido bactérias aeróbias. Algumas bactérias ingeridas viveram dentro do nucleoplasma hospedeiro. Essa organização evoluiu para uma relação simbiótica, em que o nucleoplasma hospedeiro fornecia nutrientes e a bactéria endossimbiótica produzia energia que poderia ser usada pelo nucleoplasma. Do mesmo modo, os cloroplastos podem ser descendentes de procariotos fotossintéticos ingeridos por esse nucleoplasma primitivo. Acredita-se que os flagelos e os cílios eucarióticos tenham se originado de associações simbióticas entre a membrana plasmática dos primeiros eucariotos e bactérias móveis espiraladas, chamadas de espiroquetas. Um exemplo vivo que sugere como os flagelos se desenvolveram é descrito no quadro da página 94.

Estudos comparando as células procarióticas e as eucarióticas fornecem evidências para a teoria endossimbiótica. Por exemplo, tanto as mitocôndrias quanto os cloroplastos lembram bactérias em tamanho e forma. Além disso, essas organelas contêm DNA circular, que é típico de procariotos, e as organelas podem se reproduzir independentemente de suas células hospedeiras. Os ribossomos das mitocôndrias e dos cloroplastos se assemelham àqueles dos procariotos, e seu mecanismo de síntese proteica é mais parecido com aquele encontrado em bactérias do que em eucariotos. Além do mais, os mesmos antibióticos que inibem a síntese proteica nos ribossomos das bactérias também a inibem nos ribossomos das mitocôndrias e dos cloroplastos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais as três organelas que não estão associadas ao aparelho de Golgi? O que isso sugere sobre a sua origem? **4-20**

Resumo para estudo

Comparando as células procarióticas e eucarióticas: visão geral (p. 73)

1. As células procarióticas e eucarióticas são similares em sua composição química e reações químicas.
2. Em geral, as células procarióticas não possuem organelas revestidas por membrana (incluindo um núcleo).
3. O peptideoglicano é encontrado nas paredes celulares procarióticas, mas não nas paredes celulares eucarióticas.
4. As células eucarióticas possuem um núcleo limitado por uma membrana e outras organelas.

A célula procariótica (pp. 73-94)

1. As bactérias são unicelulares e a maioria delas se multiplica por fissão binária.
2. As espécies de bactérias são diferenciadas por sua morfologia, composição química, necessidades nutricionais, atividades bioquímicas e fontes de energia.

O tamanho, a forma e o arranjo das células bacterianas (pp. 73-75)

1. A maioria das bactérias possui entre 0,2 a 2 μm de diâmetro e de 2 a 8 μm de comprimento.
2. As três formas bacterianas básicas são cocos (esféricos), bacilos (forma de bastão) e espiralada (retorcida).
3. As bactérias pleomórficas podem assumir várias formas.

Estruturas externas à parede celular (pp. 75-80)

Glicocálice (pp. 75-77)

1. O glicocálice (cápsula, camada limosa ou polissacarídeo extracelular) é um polissacarídeo gelatinoso e/ou um revestimento polipeptídico.
2. As cápsulas podem proteger os patógenos da fagocitose.
3. As cápsulas permitem a adesão a superfícies, impedem a dessecação e podem fornecer nutrientes.

Flagelos (pp. 77-78)

4. Os flagelos são apêndices filamentosos relativamente longos consistindo em um filamento, um gancho e um corpo basal.
5. Os flagelos procarióticos giram para empurrar a célula.
6. As bactérias móveis apresentam taxia; taxia positiva é o movimento em direção a um atraente, e taxia negativa é o movimento para longe de um repelente.
7. A proteína flagelar (H) é um antígeno.

Filamentos axiais (pp. 78-79)

8. As células espirais que se movem através de um filamento axial (endoflagelo) são chamadas de espiroquetas.
9. Os filamentos axiais são similares aos flagelos, exceto que eles se enovelam em torno da célula.

Fímbrias e *pili* (pp. 79-80)

10. As fímbrias ajudam as células a aderirem às superfícies.
11. Os *pili* estão envolvidos na motilidade pulsante e na transferência de DNA.

A parede celular (pp. 80-85)

Composição e características (pp. 80-83)

1. A parede celular circunda a membrana plasmática e protege a célula das alterações na pressão de água.
2. A parede celular bacteriana possui peptideoglicano, um polímero composto de NAG e NAM e cadeias curtas de aminoácidos.
3. A penicilina interfere com a síntese de peptideoglicano.
4. As paredes celulares gram-positivas consistem em muitas camadas de peptideoglicano e também contêm ácidos teicoicos.
5. As bactérias gram-negativas possuem uma membrana externa composta de lipopolissacarídeo-lipoproteína-fosfolipídeo, circundando uma fina camada de peptideoglicano.
6. A membrana externa protege a célula da fagocitose e da penicilina, da lisozima e de outras substâncias químicas.
7. As porinas são proteínas que permitem que pequenas moléculas possam passar através da membrana externa; canais de proteínas específicas permitem que outras moléculas se movam através da membrana externa.
8. O componente lipopolissacarídico que compõe a membrana externa contém açúcares (polissacarídeos O), que funcionam como antígenos, e lipídeo A, que é uma endotoxina.

Paredes celulares e mecanismo da coloração de Gram (p. 83)

9. O complexo cristal violeta-iodo se combina ao peptideoglicano.
10. O agente descolorante retira a membrana lipídica externa das bactérias gram-negativas e remove o cristal violeta.

Paredes celulares atípicas (p. 83)

11. O *Mycoplasma* é um gênero bacteriano que não apresenta paredes celulares naturalmente.
12. As arqueias possuem pseudomureína; elas não apresentam peptideoglicano.
13. Paredes celulares acidorresistentes possuem uma camada de ácido micólico externa à fina camada de peptideoglicano.

Dano à parede celular (pp. 83-85)

14. Na presença de lisozima, as paredes celulares gram-positivas são destruídas e o conteúdo celular restante é denominado protoplasto.
15. Na presença de lisozima, as paredes celulares gram-negativas não são completamente destruídas e o conteúdo celular restante é denominado esferoplasto.
16. As formas L são bactérias gram-positivas ou gram-negativas que não produzem uma parede celular.
17. Os antibióticos, como a penicilina, interferem com a síntese da parede celular.

Estruturas internas à parede celular (pp. 85-94)

A membrana plasmática (citoplasmática) (pp. 85-87)

1. A membrana plasmática reveste o citoplasma e é uma bicamada lipídica com proteínas integrais periféricas (modelo do mosaico fluido).
2. A membrana plasmática é seletivamente permeável.
3. As membranas plasmáticas contêm enzimas para reações metabólicas, como a degradação dos nutrientes, a produção de energia e a fotossíntese.
4. Os mesossomos, dobras irregulares da membrana plasmática, são artefatos, não estruturas celulares verdadeiras.
5. As membranas plasmáticas podem ser destruídas por alcoóis e polimixinas.

O movimento de materiais através das membranas (pp. 87-90)

6. O movimento através da membrana pode ocorrer por processos passivos, nos quais os materiais se movem de áreas de alta para áreas de baixa concentração, e nenhuma energia é gasta pela célula.
7. Na difusão simples, as moléculas e os íons se movem até o equilíbrio ser atingido.
8. Na difusão facilitada, as substâncias são carregadas por proteínas transportadoras através das membranas, de áreas de alta para áreas de baixa concentração.
9. Osmose é o movimento de água de áreas de alta para áreas de baixa concentração, através de uma membrana seletivamente semipermeável, até o equilíbrio ser atingido.
10. No transporte ativo, os materiais se movem das áreas de baixa para as áreas de alta concentração através das proteínas transportadoras, e a célula precisa gastar energia.
11. Na translocação de grupo, a energia é gasta para modificar as substâncias químicas e transportá-las através da membrana.

Citoplasma (p. 90)

12. O citoplasma é o componente líquido dentro da membrana plasmática.
13. O citoplasma é constituído principalmente de água, com moléculas orgânicas e inorgânicas, DNA, ribossomos, inclusões, e proteínas do citoesqueleto.
14. Um citoesqueleto está presente, mas não ocorre fluxo citoplasmático.

Nucleoide (p. 90)

15. O nucleoide contém o DNA do cromossomo bacteriano.
16. As bactérias também podem conter plasmídeos, que são moléculas circulares de DNAs extracromossômicos.

Ribossomos (p. 90)

17. O citoplasma de um procarioto contém numerosos ribossomos 70S; os ribossomos são constituídos de rRNA e proteína.
18. A síntese proteica ocorre nos ribossomos; ela pode ser inibida por certos antibióticos.

Inclusões (pp. 91-92)

19. Inclusões são depósitos de reserva encontrados nas células procarióticas e eucarióticas.
20. Entre as inclusões encontradas em bactérias estão os grânulos metacromáticos (fosfato inorgânico), grânulos polissacarídicos (normalmente glicogênio ou amido), inclusões lipídicas, grânulos de enxofre, carboxissomos (ribulose-1,5-difosfato-carboxilase), magnetossomos (Fe_3O_4) e vacúolos de gás.

Endósporos (pp. 92-94)

21. Os endósporos são estruturas de repouso, formadas por algumas bactérias para a sobrevivência durante condições ambientais adversas.

A célula eucariótica (p. 94-102)

Flagelos e cílios (p. 96)

1. Os flagelos são poucos e longos em relação ao tamanho da célula; os cílios são numerosos e curtos.
2. Os flagelos e os cílios são usados para a motilidade, e os cílios também movem substâncias ao longo da superfície das células.
3. Os flagelos e os cílios consistem em um arranjo de nove pares e dois microtúbulos isolados.

A parede celular e o glicocálice (pp. 96-97)

1. As paredes celulares de muitas algas e alguns fungos contêm celulose.
2. O principal material das paredes celulares fúngicas é a quitina.
3. As paredes celulares de leveduras são compostas de glicano e manana.
4. As células animais são circundadas por um glicocálice, que reforça a célula e fornece um meio de fixação para outras células.

A membrana plasmática (citoplasmática) (p. 97)

1. Assim como a membrana plasmática procariótica, a membrana plasmática eucariótica é uma bicamada de fosfolipídeos contendo proteínas.
2. As membranas plasmáticas eucarióticas contêm carboidratos aderidos a proteínas, e esteróis não são encontrados nas células procarióticas (exceto na bactéria *Mycoplasma*).
3. As células eucarióticas podem transportar materiais pela membrana plasmática pelos processos passivos utilizados pelos procariotos e por transporte ativo e endocitose (fagocitose, pinocitose e endocitose mediada por receptor).

Citoplasma (p. 98)

1. O citoplasma das células eucarióticas inclui tudo que está dentro da membrana plasmática e que é externo ao núcleo.
2. As características químicas do citoplasma das células eucarióticas lembram as do citoplasma das células procarióticas.
3. O citoplasma eucariótico possui um citoesqueleto e exibe fluxo citoplasmático.

Ribossomos (p. 98)

1. Os ribossomos 80S são encontrados no citoplasma ou aderidos ao retículo endoplasmático rugoso.

Organelas (pp. 98-102)

1. As organelas são estruturas especializadas revestidas por membrana no citoplasma das células eucarióticas.
2. O núcleo, que contém DNA em forma de cromossomos, é a organela eucariótica mais característica.
3. O envelope nuclear está conectado a um sistema de membranas no citoplasma, denominado retículo endoplasmático (RE).
4. O RE fornece uma superfície para reações químicas e atua como rede de transporte. A síntese proteica e o transporte ocorrem no RE rugoso; a síntese de lipídeos ocorre no RE liso.

5. O aparelho de Golgi consiste em sacos achatados, chamados de cisternas. Atua na formação da membrana e na secreção de proteínas.
6. Os lisossomos são formados a partir dos aparelhos de Golgi. Eles armazenam enzimas digestórias.
7. Os vacúolos são cavidades revestidas por membrana, derivadas do aparelho de Golgi ou da endocitose. Em geral, são encontrados nas células vegetais que armazenam diversas substâncias e fornecem rigidez para folhas e caules.
8. As mitocôndrias são os sítios primários de produção de ATP. Contêm ribossomos 70S e DNA, e se multiplicam por fissão binária.
9. Os cloroplastos contêm clorofila e enzimas para a fotossíntese. Assim como as mitocôndrias, eles contêm ribossomos 70S e DNA, e se multiplicam por fissão binária.
10. Uma variedade de componentes orgânicos é oxidada nos peroxissomos. A catalase nos peroxissomos destrói o H_2O_2.
11. O centrossomo é constituído pelo material pericentriolar e os centríolos. Os centríolos consistem em nove microtúbulos triplos envolvidos na formação do fuso mitótico e dos microtúbulos.

A evolução dos eucariotos (pp. 102-103)

1. De acordo com a teoria endossimbiótica, as células eucarióticas evoluíram de procariotos simbióticos vivendo no interior de outras células procarióticas.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

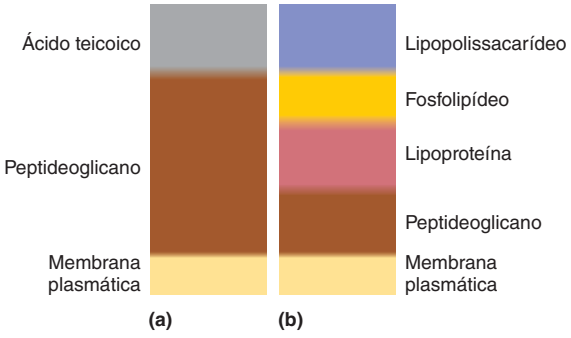
Conhecimento e compreensão

Revisão

1. DESENHE Faça um diagrama de cada um dos seguintes arranjos flagelares:
   a. lofotríquio. **d.** anfitríquio.
   b. monotríquio. **e.** polar.
   c. peritríquio.
2. A formação de endósporo é chamada de (a) _____. Ela é iniciada por (b) _____. A formação de uma nova célula a partir de um endósporo é denominada (c) _____. Esse processo é desencadeado por (d) _____.
3. DESENHE Desenhe as formas bacterianas listadas em (a), (b) e (c). Após, desenhe as formas em (d), (e) e (f), mostrando como elas são condições especiais de a, b e c, respectivamente.
   a. espiral. **d.** espiroquetas.
   b. bacilo. **e.** estreptobacilos.
   c. coco. **f.** estafilococos.
4. Combine as estruturas na coluna A com suas funções na coluna B.

Coluna A	Coluna B
_____ **a.** Parede celular	**1.** Adesão à superfície
_____ **b.** Endósporo	**2.** Formação da parede celular
_____ **c.** Fímbrias	**3.** Motilidade
_____ **d.** Flagelos	**4.** Proteção da lise osmótica
_____ **e.** Glicocálice	**5.** Proteção dos fagócitos
_____ **f.** *Pili*	**6.** Repouso
_____ **g.** Membrana plasmática	**7.** Síntese de proteínas
_____ **h.** Ribossomos	**8.** Permeabilidade seletiva
	9. Transferência de material genético

5. Por que um endósporo é denominado uma estrutura dormente? Qual a vantagem do endósporo para uma célula bacteriana?
6. Compare e contraste os seguintes:
   a. difusão simples e difusão facilitada.
   b. transporte ativo e difusão facilitada.
   c. transporte ativo e translocação de grupo.
7. Responda às seguintes questões utilizando os diagramas fornecidos, que representam secções cruzadas das paredes celulares bacterianas.
   a. Qual diagrama representa uma bactéria gram-positiva? Como você chegou a essa conclusão?



   b. Explique como a coloração de Gram funciona para diferenciar entre estes dois tipos de paredes celulares.
   c. Por que a penicilina não tem efeito sobre a maioria das células gram-negativas?
   d. Como as moléculas essenciais penetram na célula através de cada parede?
   e. Qual parede celular é tóxica aos seres humanos?
8. O amido é rapidamente metabolizado por muitas células, porém uma molécula de amido é muito grande para atravessar a membrana plasmática. Como a célula obtém as moléculas de glicose a partir do polímero de amido? Como as células transportam essas moléculas de glicose através da membrana plasmática?
9. Combine as características das células eucarióticas na coluna A com suas funções na coluna B.

Coluna A	Coluna B
_____ **a.** Material pericentriolar	**1.** Armazenamento de enzimas digestórias
_____ **b.** Cloroplasto	**2.** Oxidação de ácidos graxos
_____ **c.** Aparelho de Golgi	**3.** Formação de microtúbulos
_____ **d.** Lisossomos	**4.** Fotossíntese
_____ **e.** Mitocôndria	**5.** Síntese de proteínas
_____ **f.** Peroxissomos	**6.** Respiração
_____ **g.** RE rugoso	**7.** Secreção

10. NOMEIE Qual grupo de microrganismos é caracterizado por células que formam filamentos, se reproduz por esporos, e possui peptideoglicano em sua parede celular?

Múltipla escolha

1. Qual das seguintes *não* é uma característica diferencial das células procarióticas?
- **a.** Elas normalmente possuem um único cromossomo circular.
- **b.** Elas não possuem organelas revestidas por membrana.
- **c.** Elas possuem paredes celulares que contêm peptideoglicano.
- **d.** Seu DNA não está associado a histonas.
- **e.** Elas não possuem uma membrana plasmática.

Utilize as seguintes opções para responder as questões 2 a 4:
- **a.** Não ocorrerá nenhuma alteração; a solução é isotônica.
- **b.** A água entrará dentro da célula.
- **c.** A água sairá da célula.
- **d.** A célula sofrerá lise osmótica.
- **e.** A sacarose entrará na célula, de uma área de alta concentração para uma de baixa concentração.

2. Que frase descreve melhor o que ocorre quando uma bactéria gram-positiva é colocada em água destilada e penicilina?

3. Que frase descreve melhor o que ocorre quando uma bactéria gram-negativa é colocada em água destilada e penicilina?

4. Que frase descreve melhor o que ocorre quando uma bactéria gram-positiva é colocada em uma solução aquosa de lisozima e sacarose a 10%?

5. Qual das seguintes frases descreve melhor o que ocorre a uma célula exposta a polimixinas, que destroem os fosfolipídeos?
- **a.** Em uma solução isotônica, nada acontecerá.
- **b.** Em uma solução hipotônica, a célula sofrerá lise.
- **c.** A água entrará na célula.
- **d.** Os conteúdos intracelulares vazarão da célula.
- **e.** Qualquer uma das alternativas acima poderia ocorrer.

6. Qual das seguintes alternativas é *falsa* com relação às fímbrias?
- **a.** São compostas de proteínas.
- **b.** Podem ser utilizadas para adesão.
- **c.** São encontradas em células gram-negativas.
- **d.** São compostas de pilina.
- **e.** Podem ser utilizadas para motilidade.

7. Em qual das opções a seguir o par está *incorreto*?
- **a.** glicocálice – aderência.
- **b.** *pili* – reprodução.
- **c.** parede celular – toxina.
- **d.** parede celular – proteção.
- **e.** membrana plasmática – transporte.

8. Em qual das opções a seguir o par está *incorreto*?
- **a.** grânulos metacromáticos – armazenamento de fosfatos.
- **b.** grânulos polissacarídicos – armazenamento de amido.
- **c.** inclusões lipídicas – ácido poli-β-hidroxibutírico.
- **d.** grânulos de enxofre – reserva energética.
- **e.** ribossomos – armazenamento proteico.

9. Você isolou uma célula móvel, gram-positiva, sem núcleo visível. Você pode presumir que esta célula tem:
- **a.** ribossomos.
- **b.** mitocôndria.
- **c.** um retículo endoplasmático.
- **d.** um aparelho de Golgi.
- **e.** todas as alternativas acima.

10. O antibiótico anfotericina B rompe as membranas plasmáticas ao se combinar com esteróis; isto afetará todas as seguintes células, *exceto*:
- **a.** células animais.
- **b.** células bacterianas gram-negativas.
- **c.** células fúngicas.
- **d.** células de *Mycoplasma*.
- **e.** células vegetais.

Análise

1. Como as células procarióticas podem ser menores que as células eucarióticas e ainda assim realizar todas as funções vitais?

2. A menor célula eucariótica é a alga móvel *Micromonas*. Qual é o número mínimo de organelas que essa alga deve ter?

3. Dois tipos de células procarióticas foram diferenciados: bactérias e arqueias. Em que essas células se diferem? Em que elas são similares?

4. Em 1985, uma célula de 0,5 mm foi descoberta em um peixe-cirurgião, sendo denominada *Epulopiscium fishelsoni* (ver Figura 11.20, p. 308). Presumiu-se que seria um protozoário. Em 1993, pesquisadores determinaram que *Epulopiscium* é, na verdade, uma bactéria gram-positiva. Por que esse organismo foi inicialmente identificado como um protozoário? Quais evidências poderiam alterar a classificação para bactéria?

5. Quando células de *E. coli* são expostas a uma solução hipertônica, as bactérias produzem uma proteína transportadora que pode mover íons potássio (K^+) para dentro da célula. Qual o valor do transporte ativo de K^+, que requer ATP?

Aplicações clínicas e avaliação

1. O *Clostridium botulinum* é um anaeróbio estrito; ou seja, ele é destruído pelo oxigênio molecular (O_2) presente no ar. Os seres humanos podem morrer de botulismo ao ingerir alimentos em que o *C. botulinum* está crescendo. Como essa bactéria sobrevive nas plantas colhidas para consumo humano? Por que os alimentos em conserva caseiros são a fonte mais frequente de botulismo?

2. Uma criança do sul de São Francisco gostava da hora do banho em sua casa, devido à coloração cor de laranja e vermelha da água. A água não apresentava essa cor de ferrugem em sua fonte, e o departamento de água não podia cultivar a bactéria *Acidithiobacillus* responsável pela cor ferruginosa da fonte. Como as bactérias entraram no encanamento de água corrente da casa? Que estruturas bacterianas tornam isso possível?

3. Culturas vivas de *Bacillus thuringiensis* (Dipel) e *B. subtilis* (Kodiac) são vendidas como pesticidas. Que estruturas bacterianas tornam possível embalar e vender essas bactérias? Para que fim cada produto é usado? (*Dica*: ver Capítulo 11.)

Na clínica

Como enfermeiro(a) e pesquisador(a) de um grande centro médico, você está trabalhando com médicos gastrenterologistas em um projeto para estudar o efeito da dieta nos gases intestinais. Os indivíduos no grupo de teste que desenvolveram a maior quantidade de gás consumiram brócolis e feijões, ricos em rafinose e estaquiose, e ovos, ricos em metionina e cisteína. O gás intestinal é composto de CO_2, CH_4, H_2S e H_2.

Dica: leia sobre carboidratos (pp. 36-37), aminoácidos (pp. 39-40), catabolismo de carboidratos (pp. 119-131) e catabolismo de proteínas (pp. 131-133).

5

Metabolismo microbiano

Agora que você está familiarizado com a estrutura das células procarióticas, podemos discutir as atividades que permitem que esses micróbios prosperem. Os processos que sustentam a vida, até mesmo do organismo com estrutura mais simples, envolvem um grande número de reações bioquímicas complexas. A maior parte dos processos bioquímicos das bactérias, mas não todos, também ocorrem nos microrganismos eucarióticos e nas células dos organismos multicelulares, incluindo os seres humanos. Contudo, as reações que são únicas para as bactérias são fascinantes, pois permitem que os microrganismos façam coisas que não podemos fazer. Por exemplo, algumas bactérias conseguem se alimentar de celulose, ao passo que outras podem utilizar petróleo como nutriente. Com esse metabolismo, as bactérias reciclam elementos depois que outros organismos os usaram. Ainda, outras bactérias podem viver se alimentando de substâncias inorgânicas, como o dióxido de carbono, ferro, enxofre, gás hidrogênio e amônia. O metabolismo microbiano permite que alguns microrganismos cresçam no interior do corpo humano ou sobre ele, como é mostrado na placa dental da fotografia. Um exemplo de metabolismo bacteriano que contribui para as cáries dentárias é discutido no Caso clínico.

ASM: as interações dos microrganismos entre si e com o seu ambiente são determinadas por suas habilidades metabólicas.

Este capítulo examina algumas reações químicas representativas que produzem energia (reações catabólicas) ou que usam energia (reações anabólicas) nos microrganismos. Veremos também como essas várias reações são integradas dentro da célula. O **Panorama** destacado na próxima página ressalta princípios fundamentais do metabolismo, que serão explicados em mais detalhes ao longo do capítulo.

A placa dental consiste em bactérias (rosadas) embebidas em matriz glicoproteica (cáqui).

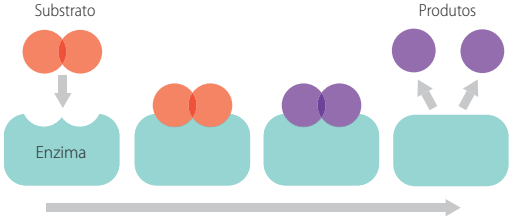
PANORAMA

Metabolismo

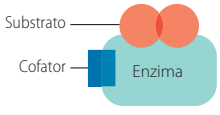
O metabolismo consiste na acumulação e na degradação de nutrientes dentro de uma célula. Essas reações químicas fornecem energia e geram substâncias que sustentam a vida.

Dois componentes essenciais do metabolismo são as **enzimas** e a molécula **trifosfato de adenosina (ATP)**.

As **enzimas** catalisam reações para moléculas específicas, chamadas de **substratos**. Durante as reações enzimáticas, os substratos são transformados em novas substâncias, denominadas **produtos**.

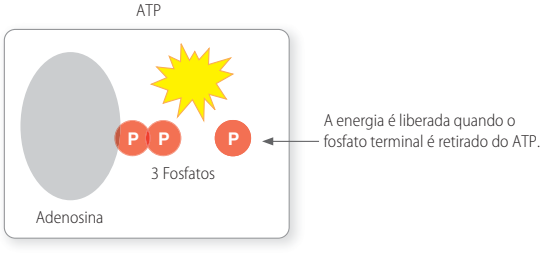


As enzimas, as quais são geralmente proteínas, podem precisar de outras moléculas não proteicas, chamadas de cofatores, para realizar suas funções. Cofatores inorgânicos incluem íons metálicos. Cofatores orgânicos, ou coenzimas, incluem os carreadores de elétrons FAD, NAD^+ e $NADP^+$.



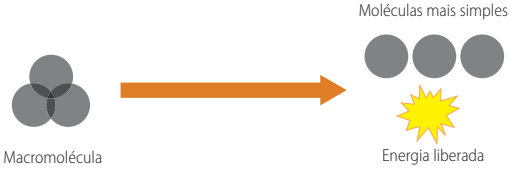
No entanto, sem energia, determinadas reações nunca poderão ocorrer, mesmo na presença de enzimas. O **trifosfato de adenosina (ATP)** é uma molécula utilizada pela célula para gerenciar as necessidades energéticas.

Se uma reação resultar em excesso de energia, uma parte dessa energia pode ser capturada na forma de ligações de ATP. Assim, uma célula pode quebrar essas mesmas ligações e utilizar a energia liberada para abastecer outras reações.



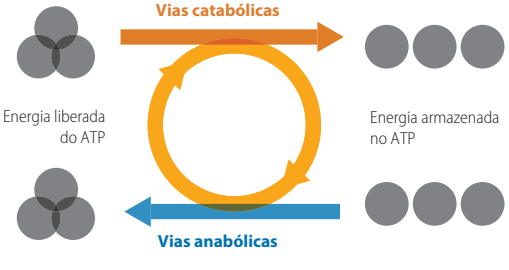
A química do metabolismo pode parecer avassaladora inicialmente, com suas vias, ou grupos de muitas reações coordenadas, trabalhando em conjunto em prol de objetivos comuns. Mas as regras básicas do metabolismo são, na verdade, bastante simples. As vias podem ser classificadas em dois tipos gerais – **catabólicas** e **anabólicas**.

As vias **catabólicas** quebram as macromoléculas em seus componentes mais simples, liberando energia no processo.



As vias **anabólicas** constroem macromoléculas por meio da combinação de moléculas mais simples, utilizando energia no processo.

Em outras palavras, as vias catabólicas e anabólicas são associadas pela **energia**. As reações catabólicas fornecem a energia necessária para as reações anabólicas.



Embora o metabolismo microbiano possa causar doenças e deterioração de alimentos, muitas vias são mais benéficas do que patogênicas.

Ciclo do nitrogênio: o nitrogênio é um componente fundamental das proteínas, do DNA e do RNA, bem como da clorofila das plantas. Contudo, sem os micróbios, haveria pouco nitrogênio disponível para a maioria das formas de vida. Determinadas bactérias (como *Rhizobium*, mostrada acima, no interior de um nódulo radicular de soja, apresentada à direita) presentes no solo convertem o nitrogênio da atmosfera em formas que podem ser utilizadas por outras formas de vida.

Bebidas e alimentos: várias bactérias e leveduras (como *Saccharomyces cerevisiae*, apresentada à direita) realizam reações catabólicas, chamadas de fermentações. Cerveja, vinho e alimentos, como queijos, iogurte, picles, chucrute e molho de soja, dependem do metabolismo microbiano como parte crucial de sua produção.

Tratamento do esgoto: a água contaminada passa por uma série de processos biológicos nas unidades de tratamento de esgoto, como nesta instalação apresentada acima. Muitas bactérias, incluindo algumas espécies de cianobactérias (apresentadas à direita), atuam na remoção de matéria orgânica prejudicial.

Fármacos: a indústria farmacêutica utiliza uma variedade de bactérias e fungos na produção de antibióticos, como a penicilina (derivada do fungo *Penicillium*, mostrado à direita). A bacitracina, a eritromicina e outros tratamentos, como vacinas, vitaminas e enzimas, também são derivados do metabolismo microbiano.

CONCEITOS-CHAVE

- As enzimas facilitam as reações metabólicas.
- O ATP é utilizado pelos micróbios e outras células para gerenciar as necessidades energéticas.
- As reações catabólicas são acopladas à síntese de ATP.
- As reações anabólicas são acopladas à quebra do ATP.

Reações catabólicas e anabólicas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-1 Definir *metabolismo* e descrever as diferenças fundamentais entre anabolismo e catabolismo.

5-2 Identificar o papel do ATP como intermediário entre catabolismo e anabolismo.

Utilizamos o termo **metabolismo** para nos referirmos à soma de todas as reações químicas que ocorrem no interior de um organismo vivo. Como as reações químicas tanto liberam quanto requerem energia, o metabolismo pode ser visto como um ato de balanceamento de energia. Por conseguinte, o metabolismo pode ser dividido em duas classes de reações químicas: aquelas que liberam energia e aquelas que requerem energia.

Nas células vivas, as reações químicas reguladas enzimaticamente que liberam energia são, em geral, as que estão envolvidas no **catabolismo**, a quebra de compostos orgânicos complexos em compostos mais simples. Essas reações são chamadas de reações *catabólicas* ou *degradativas*. As reações catabólicas, em geral, são reações *hidrolíticas* (reações que utilizam água e nas quais ligações químicas são quebradas) e *exergônicas* (produzem mais energia do que consomem). Um exemplo de catabolismo ocorre quando as células quebram açúcares em dióxido de carbono e água.

As reações reguladas enzimaticamente que requerem energia estão, em sua maioria, envolvidas no **anabolismo**, a construção de moléculas orgânicas complexas a partir de moléculas mais simples. Essas reações são chamadas de reações *anabólicas* ou *biossintéticas*. Os processos anabólicos frequentemente envolvem reações de *síntese por desidratação* (reações que liberam água) e são *endergônicos* (consomem mais energia do que produzem). Exemplos de processos anabólicos são as formações de proteínas a partir de aminoácidos, de ácidos nucleicos a partir de nucleotídeos e de polissacarídeos a partir de açúcares simples. Esses processos biossintéticos geram os materiais para o crescimento celular.

As reações catabólicas fornecem os blocos construtivos para as reações anabólicas e a energia necessária para conduzi-las. Esse acoplamento de reações que precisam e liberam energia é possível através da molécula trifosfato de adenosina (ATP). (Você pode revisar esta estrutura na Figura 2.18, p. 46.) O ATP armazena a energia derivada de reações catabólicas e a libera posteriormente, a fim de conduzir as reações anabólicas e realizar outros trabalhos celulares. Lembre-se de nossa discussão anterior, de que uma molécula de ATP consiste em uma adenina, uma ribose e três grupos fosfatos. Quando o grupo fosfato terminal é retirado do ATP, difosfato de adenosina (ADP) é formado, e a energia é liberada para dirigir as reações anabólicas. Utilizando Ⓟ para representar um grupo fosfato (Ⓟ$_i$ representa fosfato inorgânico, o qual não está ligado a qualquer outra molécula), escrevemos esta reação da seguinte forma:

$$ATP \longrightarrow ADP + Ⓟ_i + \text{energia}$$

Em seguida, a energia oriunda das reações catabólicas é utilizada para combinar ADP e P_i, a fim de ressintetizar um ATP:

$$ADP + Ⓟ_i + \text{energia} \longrightarrow ATP$$

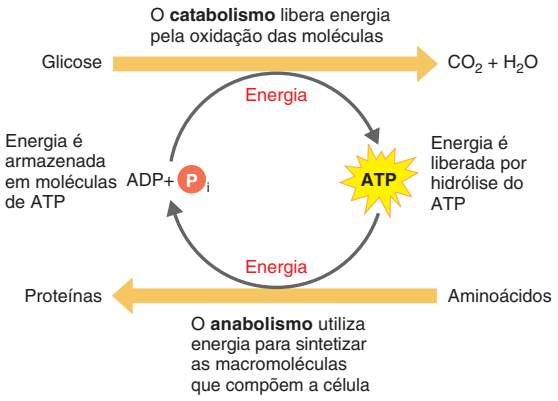


Figura 5.1 O papel do ATP no acoplamento das reações anabólicas e catabólicas. Quando moléculas complexas são quebradas (catabolismo), parte da energia é transferida e captada no ATP, e o restante é liberado como calor. Quando moléculas simples são combinadas para formar moléculas complexas (anabolismo), o ATP fornece a energia para a síntese, e outra vez parte da energia é liberada como calor.

P Como o ATP fornece energia para as reações de síntese?

Assim, as reações anabólicas são acopladas à quebra do ATP, e as reações catabólicas são acopladas à síntese do ATP. Esse conceito de reações acopladas é muito importante; você verá por que no final deste capítulo. Por agora, você precisa saber que a composição química de uma célula viva muda constantemente; algumas moléculas são quebradas, enquanto outras são sintetizadas. Esse fluxo balanceado de compostos químicos e de energia mantém a vida de uma célula.

O papel do ATP na integração das reações anabólicas e catabólicas é mostrado na **Figura 5.1**. Somente parte da energia liberada no catabolismo está disponível para as funções celulares, pois parte da energia é perdida no ambiente como calor. Como uma célula precisa de energia para se manter viva, ela tem uma necessidade constante de novas fontes externas dessa energia.

Caso clínico: mais do que um gosto por doces

A Dra. Antonia Rivera é dentista pediátrica em St. Louis, Missouri. Seu último paciente, Micah Thompson, de 7 anos, acaba de sair de seu consultório com instruções precisas sobre escovação e a utilização de fio dental regularmente. O que mais preocupa a Dra. Rivera, no entanto, é que Micah é o seu sétimo paciente esta semana a apresentar múltiplas cáries dentárias ou cavidades nos dentes. A Dra. Rivera está acostumada com o aumento das cáries após o Halloween e a Páscoa, mas por que todas essas crianças estão apresentando cavidades nos dentes bem no meio do verão? Sempre que possível, ela tem conversado com os pais ou avós de cada paciente, mas ninguém notou nada fora do comum na dieta das crianças.

Por que, então, muitos dos pacientes da Dra. Rivera possuem múltiplas cáries dentárias? Leia mais para descobrir.

110 128 133 135

Antes de discutirmos como as células produzem energia, primeiro consideraremos as principais propriedades de um grupo de proteínas envolvidas em quase todas as reações biologicamente importantes: as enzimas. As **vias metabólicas** (sequências de reações químicas) de uma célula são determinadas por suas enzimas, que, por sua vez, são determinadas pela constituição genética da célula.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Diferencie catabolismo de anabolismo. **5-1**
- De que modo o ATP é um intermediário entre o catabolismo e o anabolismo? **5-2**

Enzimas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

- **5-3** Identificar os componentes de uma enzima.
- **5-4** Descrever o mecanismo de ação enzimática.
- **5-5** Listar os fatores que influenciam a atividade enzimática.
- **5-6** Diferenciar inibição competitiva da não competitiva.
- **5-7** Definir *ribozima*.

Teoria da colisão

As reações químicas ocorrem quando ligações químicas são formadas ou quebradas. Para as reações ocorrerem, átomos, íons ou moléculas devem colidir. A **teoria da colisão** explica como as reações químicas ocorrem e como certos fatores afetam a taxa dessas reações. O fundamento da teoria de colisão consiste no fato de que todos os átomos, íons e moléculas estão constantemente se movendo e colidindo uns com os outros. A energia transferida pelas partículas na colisão pode romper suas estruturas eletrônicas o suficiente para quebrar as ligações químicas ou formar novas ligações.

Diversos fatores determinam se uma colisão causará uma reação química: a velocidade das partículas colidindo, sua energia e suas configurações químicas específicas. Até certo ponto, quanto mais velozes as partículas estiverem, maior é a probabilidade de que sua colisão provoque uma reação. Além disso, cada reação química requer um nível específico de energia. Contudo, mesmo que as partículas em colisão tenham a energia mínima necessária para a reação, nenhuma reação ocorrerá a menos que as partículas estejam corretamente orientadas umas em relação às outras.

Vamos presumir que moléculas da substância AB (o reagente) serão convertidas em moléculas das substâncias A e B (os produtos). Em uma determinada população de moléculas da substância AB, a uma temperatura específica, algumas moléculas têm relativamente pouca energia; a maioria da população tem uma quantidade média de energia; e uma pequena parcela da população tem alta energia. Se apenas as moléculas AB de alta energia forem capazes de reagir para serem convertidas em moléculas A e B, então só uma quantidade pequena de moléculas possui energia suficiente para reagir em uma colisão em determinado momento. A energia de colisão necessária para uma reação química é a **energia de ativação**, isto é, a quantidade de energia necessária para romper a configuração eletrônica estável de qualquer molécula específica, de forma que os elétrons possam ser rearranjados.

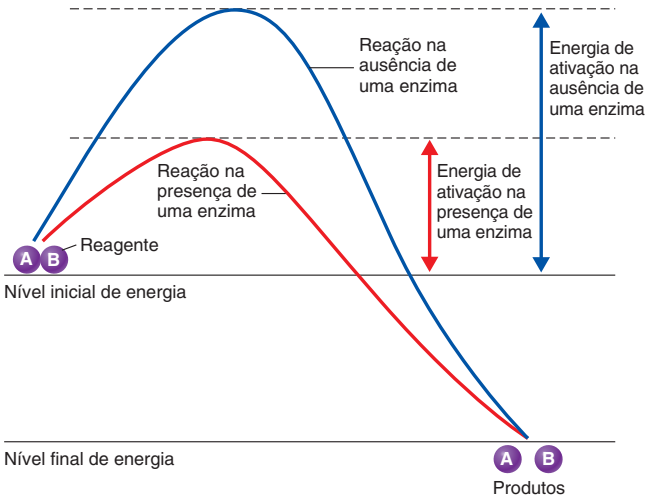


Figura 5.2 Requisitos energéticos de uma reação química. Este gráfico apresenta o progresso da reação AB → A + B tanto na ausência (linha azul) quanto na presença (linha vermelha) de uma enzima. A presença de uma enzima reduz a energia de ativação da reação (ver setas). Portanto, mais moléculas do reagente AB são convertidas nos produtos A e B, uma vez que mais moléculas do reagente AB possuem a energia de ativação necessária para a reação.

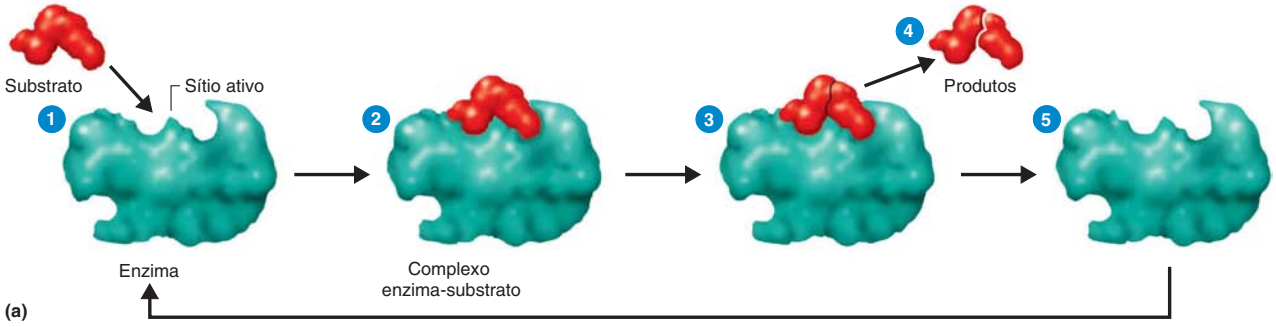
P Por que uma reação química necessita de maior energia de ativação na ausência de uma enzima atuando como catalisador biológico?

A **taxa de reação** – a frequência de colisões contendo energia suficiente para desencadear uma reação – depende do número de moléculas reagentes que estejam no nível da energia de ativação ou acima dela. Uma maneira de aumentar a taxa de reação de uma substância é elevar a sua temperatura. Ao fazer as moléculas se moverem mais rapidamente, o calor aumenta tanto a frequência das colisões quanto o número de moléculas que atingem o nível da energia de ativação. O número de colisões também aumenta quando a pressão é aumentada ou quando os reagentes estão mais concentrados (pois a distância entre as moléculas é, dessa forma, reduzida). Nos sistemas vivos, as enzimas aumentam a taxa de reação sem elevar a temperatura.

Enzimas e reações químicas

As substâncias que podem acelerar uma reação química sem que ela seja permanentemente alterada são chamadas de **catalisadores**. Nas células vivas, as **enzimas** servem de catalisadores biológicos. Como catalisador, cada enzima atua em uma substância específica, chamada de **substrato** da enzima (ou substratos, quando existem dois ou mais reagentes), e cada enzima catalisa apenas uma reação. Por exemplo, a sacarose (açúcar de mesa) é o substrato da enzima sacarase, que catalisa a hidrólise da sacarose em glicose e frutose.

Como catalisadores, as enzimas geralmente aceleram as reações químicas, diminuindo a sua energia de ativação (**Figura 5.2**). A enzima, portanto, acelera a reação, aumentando o número de moléculas AB que atingem a energia de ativação



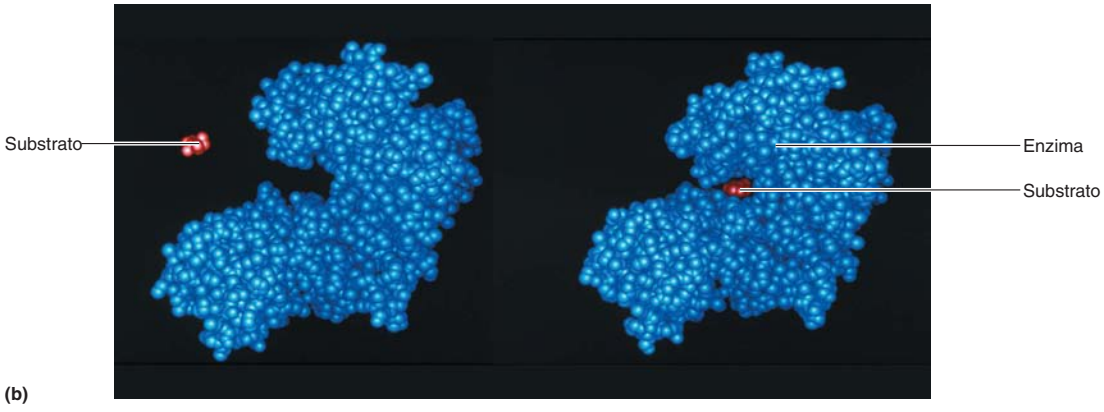


Figura 5.3 O mecanismo da ação enzimática. (a) 1 O substrato entra em contato com o sítio ativo da enzima, formando um 2 complexo enzima-substrato. 3 O substrato é, então, transformado em produtos, 4 os produtos são liberados, e 5 a enzima é recuperada inalterada. No exemplo apresentado, a transformação em produtos envolve a quebra do substrato em dois produtos. Outras transformações, no entanto, podem ocorrer. **(b)** À esquerda: um modelo molecular da enzima mostrada na etapa 1 da parte (a). O sítio ativo da enzima pode ser visto aqui como uma ranhura na superfície da proteína. À direita: como a enzima e o substrato encontram-se na etapa 2 da parte (a), a enzima muda ligeiramente de forma para se ajustar mais firmemente ao substrato.

P Dê um exemplo de especificidade enzimática.

necessária para que haja uma reação. A sequência geral de eventos que ocorre em uma atividade enzimática se desenvolve como descrito a seguir (**Figura 5.3a**).

1. A superfície do substrato entra em contato com uma região específica da superfície da molécula enzimática, chamada de *sítio ativo*.
2. Forma-se um composto intermediário temporário, chamado de **complexo enzima-substrato**. A enzima orienta o substrato rumo a uma posição que aumenta a probabilidade de ocorrência de uma reação, o que permite que as colisões sejam mais efetivas.
3. A molécula de substrato é transformada pelo rearranjo dos átomos existentes, pela quebra da molécula de substrato ou pela combinação com outra molécula de substrato.
4. As moléculas de substrato transformadas – os produtos da reação – são liberadas da molécula enzimática, uma vez que elas não se encaixam mais no sítio ativo da enzima.
5. A enzima inalterada encontra-se agora livre para reagir com outras moléculas de substrato.

A habilidade de uma enzima de acelerar uma reação sem a necessidade de um aumento de temperatura é crucial para os sistemas vivos, já que um aumento significativo de temperatura poderia destruir as proteínas celulares. A função crucial das enzimas, portanto, é acelerar as reações bioquímicas a uma temperatura que seja compatível com o funcionamento normal da célula.

Especificidade e eficiência enzimática

As enzimas apresentam especificidade por determinados substratos. Por exemplo, uma determinada enzima pode ser capaz de hidrolisar uma ligação peptídica entre dois aminoácidos específicos. Outras enzimas podem hidrolisar amido, mas não celulose; apesar de o amido e a celulose serem polissacarídeos compostos de subunidades de glicose, as orientações das subunidades nos dois polissacarídeos diferem. Cada uma das milhares de enzimas conhecidas possui essa especificidade, tendo em vista que a forma tridimensional dos aminoácidos específicos do sítio ativo se encaixa no substrato de uma maneira parecida com uma fechadura que se encaixa em uma chave

(Figura 5.3b). A configuração única de cada enzima permite que as mesmas "encontrem" o substrato correto em meio à diversidade de moléculas presentes em uma célula. Contudo, o sítio ativo e o substrato são flexíveis, e eles modificam um pouco a sua forma quando se encontram para se encaixarem mais firmemente. O substrato é, em geral, bem menor que a enzima, e relativamente poucos aminoácidos da enzima participam do sítio ativo. Certo composto pode ser o substrato de muitas enzimas diferentes, que catalisam reações distintas, assim, o destino de um composto depende da enzima que atua sobre ele. Pelo menos quatro enzimas diferentes podem atuar na glicose-6-fosfato, uma molécula importante no metabolismo celular, e cada reação produz um produto diferente.

As enzimas são extremamente eficientes. Sob condições ótimas, elas podem catalisar reações em taxas de 10^8 a 10^{10} vezes (até 10 bilhões de vezes) maiores do que aquelas de reações semelhantes que se desenvolvem sem enzimas. Em geral, o **número de *turnover*** (número máximo de moléculas de substrato que uma molécula de enzima converte em produto em cada segundo) é de 1 a 10 mil, podendo ser tão alto quanto 500 mil. Por exemplo, a enzima DNA-polimerase I, que participa da síntese de DNA, tem um número de *turnover* de 15, ao passo que a enzima lactato desidrogenase, que remove átomos de hidrogênio do ácido láctico, tem um número de *turnover* de 1.000.

Muitas enzimas existem na célula nas formas ativa e inativa. A velocidade com que as enzimas trocam de uma forma para outra é determinada pelo ambiente celular.

Nomenclatura das enzimas

Os nomes das enzimas normalmente terminam em *ase*. Todas as enzimas podem ser agrupadas em seis classes, de acordo com o tipo de reação química que catalisam (**Tabela 5.1**). As enzimas dentro de cada uma das principais classes são denominadas de acordo com os mais específicos tipos de reações que elas auxiliam. Por exemplo, a classe chamada de *oxidorredutase* está envolvida nas reações de oxidação-redução (descritas em breve). As enzimas classificadas no grupo das oxidorredutases que removem hidrogênio (H) a partir de um substrato são chamadas de *desidrogenases*; aquelas que adicionam elétrons ao oxigênio molecular (O_2) são chamadas de *oxidases*. Como você verá adiante, as enzimas desidrogenase e oxidase têm nomes ainda mais específicos, como lactato desidrogenase e citocromo oxidase, dependendo dos substratos específicos em que elas atuam.

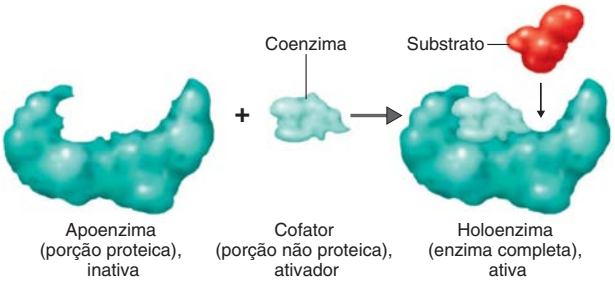


Figura 5.4 Componentes de uma holoenzima. Muitas enzimas requerem tanto uma apoenzima (porção proteica) como um cofator (porção não proteica) para se tornarem ativas. O cofator pode ser um íon metálico, ou se for uma molécula orgânica, é chamado de coenzima (como mostrado aqui). A apoenzima e o cofator juntos formam a holoenzima, ou enzima completa. O substrato é o reagente em que a enzima atua.

P Como o complexo enzima-substrato diminui a energia de ativação de uma reação?

Componentes das enzimas

Embora algumas enzimas consistam inteiramente em proteínas, a maioria apresenta uma porção proteica, chamada de **apoenzima**, e um componente não proteico, chamado de **cofator**. Íons de ferro, zinco, magnésio ou cálcio são exemplos de cofatores. Se o cofator é uma molécula orgânica, é chamado de **coenzima**. As apoenzimas são inativas sozinhas; devem ser ativadas por cofatores. Juntos, a apoenzima e o cofator formam a **holoenzima**, ou enzima ativa completa (**Figura 5.4**). Se o cofator for removido, a apoenzima não funcionará.

Os cofatores podem auxiliar na catálise de uma reação formando uma ponte entre a enzima e seu substrato. Por exemplo, o magnésio (Mg^{2+}) é requerido por muitas enzimas fosforilativas (enzimas que transferem um grupo fosfato do ATP para outro substrato). O Mg^{2+} pode formar uma ligação entre a enzima e a molécula de ATP. A maior parte dos elementos-traços requeridos pelas células vivas provavelmente é utilizada dessa maneira para ativar as enzimas celulares.

TABELA 5.1 Classificação das enzimas baseada no tipo de reação química catalisada

Classe	Tipo de reação química catalisada	Exemplos
Oxidorredutase	Oxidação-redução, na qual oxigênio e hidrogênio são adquiridos ou perdidos	Citocromo oxidase, lactato desidrogenase
Transferase	Transferência de grupos funcionais, como um grupo amino, grupo acetil ou grupo fosfato	Acetato-cinase, alanina deaminase
Hidrolase	Hidrólise (adição de água)	Lipase, sacarase
Liase	Remoção de grupos de átomos sem hidrólise	Oxalato descarboxilase, isocitrato liase
Isomerase	Rearranjo de átomos dentro de uma molécula	Glicose fosfato isomerase, alanina racemase
Ligase	União de duas moléculas (utilizando a energia geralmente derivada da quebra do ATP)	Acetil-CoA sintase, DNA-ligase

Tabela 5.2 Vitaminas selecionadas e suas funções coenzimáticas

Vitamina	Função
Vitamina B_1 (tiamina)	Parte da coenzima cocarboxilase; tem muitas funções, incluindo o metabolismo do ácido pirúvico
Vitamina B_2 (riboflavina)	Coenzima em flavoproteínas; ativa na transferência de elétrons
Niacina (ácido nicotínico)	Parte da molécula de NAD*; ativa na transferência de elétrons
Vitamina B_6 (piridoxina)	Coenzima no metabolismo de aminoácidos
Vitamina B_{12} (cianocobalamina)	Coenzima (metil-cianocobalamina) envolvida na transferência de grupos metil; ativa no metabolismo de aminoácidos
Ácido pantotênico	Parte da molécula da coenzima A; envolvida no metabolismo do ácido pirúvico e dos lipídeos
Biotina	Envolvida nas reações de fixação do dióxido de carbono e na síntese de ácidos graxos
Ácido fólico	Coenzima utilizada na síntese de purinas e pirimidinas
Vitamina E	Necessária para a síntese celular e macromolecular
Vitamina K	Coenzima utilizada no transporte de elétrons

*NAD, nicotinamida adenina dinucleotídeo.

As coenzimas podem auxiliar a enzima aceitando átomos removidos do substrato ou doando átomos requeridos pelo substrato. Algumas coenzimas atuam como carreadores de elétrons, removendo-os do substrato e os doando para outras moléculas em reações subsequentes. Muitas coenzimas são derivadas de vitaminas (**Tabela 5.2**). Duas das coenzimas mais importantes no metabolismo celular são a **nicotinamida adenina dinucleotídeo** (**NAD^+**) e a **nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato** (**$NADP^+$**). Ambos os compostos contêm derivados da vitamina B niacina (ácido nicotínico), e ambos funcionam como carreadores de elétrons. Enquanto NAD^+ está principalmente envolvida em reações catabólicas (produzem energia), $NADP^+$ está fundamentalmente envolvida em reações anabólicas (requerem energia). As coenzimas flavinas, como a **flavina mononucleotídeo** (**FMN**) e a **flavina adenina dinucleotídeo** (**FAD**), contêm derivados da vitamina B riboflavina e também são carreadoras de elétrons. Outra coenzima importante, a **coenzima A** (**CoA**), contém um derivado do ácido pantotênico, outra vitamina B. Essa coenzima desempenha um papel importante na síntese e na degradação das gorduras e em uma série de reações de oxidação, chamada de ciclo de Krebs. Veremos todas essas coenzimas em nossa discussão sobre metabolismo a seguir, neste capítulo.

Fatores que influenciam a atividade enzimática

As enzimas estão sujeitas a diversos controles celulares. Dois tipos principais são o controle da *síntese* enzimática (ver Capítulo 8) e o controle da *atividade* enzimática (quanto da enzima está presente *versus* o quão ativa ela é).

Muitos fatores influenciam a atividade de uma enzima. Entre os mais importantes estão a temperatura, o pH, a concentração do substrato e a presença ou a ausência de inibidores.

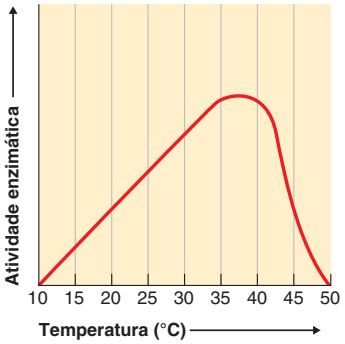
Temperatura

A velocidade da maioria das reações químicas aumenta à medida que a temperatura se eleva. As moléculas se movem mais lentamente em baixas temperaturas do que em altas temperaturas, e, assim, talvez não tenham energia suficiente para causar uma reação química. Para as reações enzimáticas, contudo, uma elevação acima de certa temperatura (a temperatura ótima) reduz significativamente a velocidade da reação (**Figura 5.5a**). A temperatura ótima para a maioria das bactérias que produzem doenças no corpo humano é entre 35 e 40ºC. A velocidade da reação declina acima da temperatura ótima devido à **desnaturação** enzimática, a perda de sua estrutura tridimensional característica (configuração terciária) (**Figura 5.6**). A desnaturação de uma proteína envolve a quebra das ligações de hidrogênio e de outras ligações não covalentes; um exemplo comum é a transformação da clara de um ovo cru (proteína chamada de albumina) a um estado mais endurecido pela ação do calor.

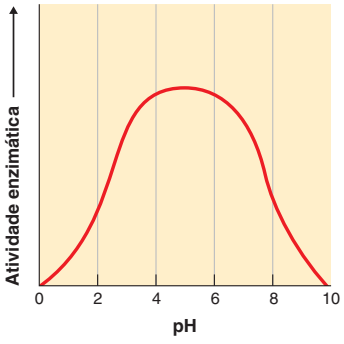
A desnaturação de uma enzima modifica o arranjo dos aminoácidos no sítio ativo, alterando sua forma e causando a perda da atividade catalítica da enzima. Em alguns casos, a desnaturação é parcial ou totalmente reversível. Contudo, se a desnaturação ocorrer até a enzima perder sua solubilidade e coagular, a enzima não poderá recuperar suas propriedades originais. As enzimas também podem ser desnaturadas por ácidos concentrados, bases, íons de metais pesados (como chumbo, arsênico ou mercúrio), álcool e radiação ultravioleta.

pH

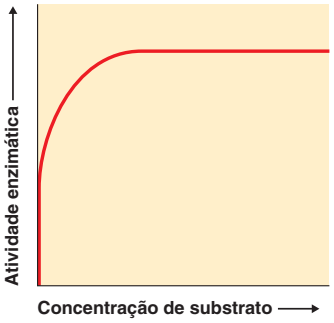
Em geral, as enzimas possuem um pH ótimo, no qual elas são mais ativas. Acima ou abaixo desse valor de pH, a atividade enzimática e, portanto, a velocidade da reação, diminui (Figura 5.5b). Quando a concentração de H^+ (pH) do meio é significativamente modificada, a estrutura tridimensional da proteína é alterada.



(a) Temperatura. A atividade enzimática (velocidade de uma reação catalisada por uma enzima) aumenta juntamente com a elevação da temperatura até o momento em que a enzima, uma proteína, é desnaturada pelo calor e inativada. Neste ponto, a velocidade da reação caiu abruptamente.



(b) pH. A enzima ilustrada é mais ativa em torno do pH 5,0.



(c) Concentração de substrato. Com o aumento da concentração das moléculas de substrato, a velocidade da reação aumenta até que os sítios ativos de todas as moléculas enzimáticas estejam preenchidos, neste ponto a velocidade máxima da reação é atingida.

Figura 5.5 Fatores que influenciam a atividade enzimática, determinados para uma enzima hipotética.

P Como esta enzima agirá a 25ºC? A 45ºC? E em pH 7?

Mudanças extremas no pH podem causar desnaturação. Ácidos (e bases) alteram a estrutura tridimensional da proteína, pois o H^+ (e o OH^-) competem com o hidrogênio e as ligações iônicas presentes em uma enzima, resultando na desnaturação da enzima.

Concentração do substrato

Sob condições de elevada concentração de substratos, diz-se que uma enzima está **saturada**; isto é, o seu sítio ativo está sempre ocupado pelo substrato ou por moléculas de produto, e a enzima está catalisando uma reação específica em sua velocidade máxima. Essa velocidade máxima só pode ser alcançada quando a concentração de substrato(s) for extremamente alta. Nessa condição, um aumento adicional na concentração do substrato não afetará a velocidade da reação, uma vez que todos os sítios ativos já estão ocupados (Figura 5.5c). Sob condições celulares normais, as enzimas não estão saturadas com substrato(s). Em um determinado momento, muitas das moléculas de enzima se encontram inativas pela falta de substrato; portanto, a velocidade da reação poderá ser influenciada pela concentração do substrato.

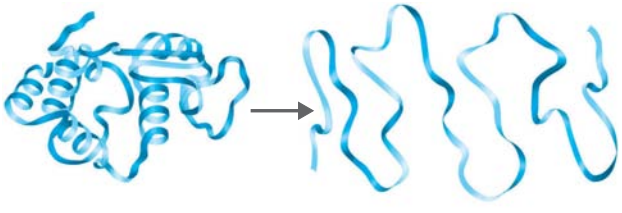


Figura 5.6 Desnaturação de uma proteína. A quebra de ligações não covalentes (como as ligações de hidrogênio), que mantêm a proteína ativa na sua configuração tridimensional, torna a proteína desnaturada não funcional.

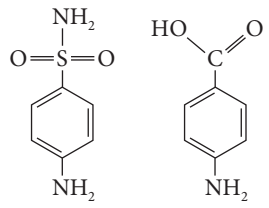
P Quando a desnaturação é irreversível?

Inibidores

Uma maneira efetiva de controlar o crescimento bacteriano consiste em controlar ou inibir suas enzimas. Determinados venenos, como o cianeto, o arsênico e o mercúrio, associam-se a enzimas e impedem o funcionamento da bactéria. Consequentemente, as células param de funcionar e morrem.

Os inibidores enzimáticos são classificados como competitivos ou não competitivos (**Figura 5.7**). Os **inibidores competitivos** ocupam o sítio ativo de uma enzima e competem com o substrato normal pelo sítio ativo. Um inibidor competitivo pode fazer isso porque sua forma e estrutura química são similares àquelas do substrato normal (Figura 5.7b). Contudo, ao contrário do substrato, ele não sofre reação para formar produtos. Alguns inibidores competitivos se ligam irreversivelmente aos aminoácidos do sítio ativo, impedindo interações adicionais com o substrato. Outros se ligam de forma reversível, ocupando e deixando o sítio ativo alternadamente; isso reduz a interação da enzima com o substrato. Aumentar a concentração do substrato pode superar a inibição competitiva reversível. Como os sítios ativos ficam disponíveis, mais moléculas de substrato do que moléculas de inibidores competitivos estão disponíveis para se ligarem aos sítios ativos das enzimas.

Um bom exemplo de inibidor competitivo é a sulfanilamida (potente fármaco antibacteriano), a qual inibe a enzima cujo substrato normal é o ácido *para*-aminobenzoico (PABA):



Sulfanilamida PABA

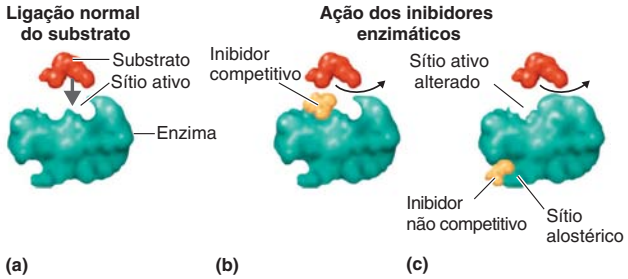


Figura 5.7 **Inibidores enzimáticos.** **(a)** Uma enzima não inibida e seu substrato normal. **(b)** Um inibidor competitivo. **(c)** Um tipo de inibidor não competitivo causando inibição alostérica.

P Como os inibidores competitivos atuam em comparação aos inibidores não competitivos?

O PABA é um nutriente essencial utilizado por muitas bactérias na síntese do ácido fólico, vitamina que funciona como coenzima. Quando a sulfanilamida é administrada às bactérias, a enzima que normalmente converte PABA em ácido fólico se combina com a sulfanilamida. O ácido fólico não é sintetizado, e as bactérias não podem crescer. Como as células humanas não utilizam PABA para produzir seu ácido fólico, a sulfanilamida mata as bactérias sem prejudicar as células humanas.

Os **inibidores não competitivos** não competem com o substrato pelo sítio ativo da enzima; em vez disso, interagem com outra porção da enzima (Figura 5.7c). Nesse processo, chamado de **inibição alostérica** ("outro espaço"), o inibidor liga-se a um sítio na enzima diferente do sítio de ligação ao substrato, chamado de **sítio alostérico**. Essa ligação causa uma modificação da conformação do sítio ativo, tornando-o não funcional. Consequentemente, a atividade enzimática é reduzida. Esse efeito pode ser reversível ou irreversível, dependendo de se o sítio ativo pode ou não retornar a sua forma original. Em alguns casos, as interações alostéricas podem ativar uma enzima, em vez de inibi-la. Outro tipo de inibição não competitiva atua nas enzimas que necessitam de íons metálicos para a sua atividade. Certas substâncias químicas podem ligar ou envolver os íons metálicos ativadores e, portanto, impedir a reação enzimática. O cianeto pode se ligar ao ferro nas enzimas contendo ferro, e o fluoreto pode ligar-se ao cálcio ou ao magnésio. As substâncias como o cianeto e o fluoreto são, muitas vezes chamadas de *venenos enzimáticos*, por inativarem permanentemente as enzimas.

Inibição por retroalimentação

Inibidores não competitivos, ou alostéricos, desempenham um papel em um tipo de controle bioquímico, chamado de **inibição por retroalimentação**, ou **inibição do produto final**. Esse mecanismo de controle impede a célula de gastar recursos químicos na produção de mais substâncias do que o necessário. Em algumas reações metabólicas, várias etapas são requeridas para a síntese de um composto químico específico, chamado de **produto final**. Esse processo é similar a uma linha de montagem, com cada passo sendo catalisado por uma enzima separada (**Figura 5.8**). Em muitas vias metabólicas, o produto final pode inibir alostericamente a atividade de uma das enzimas que atuam precocemente na via.

A inibição por retroalimentação geralmente atua na primeira enzima de uma via metabólica (semelhante a paralisar as operações em uma linha de montagem, impedindo o trabalho do primeiro operário da linha). Como a enzima é inibida, o produto da primeira reação enzimática na via não é sintetizado. Já que esse produto não sintetizado seria normalmente o substrato da segunda enzima na via, essa reação também para imediatamente. Assim, apesar de apenas a primeira enzima da via estar inibida,

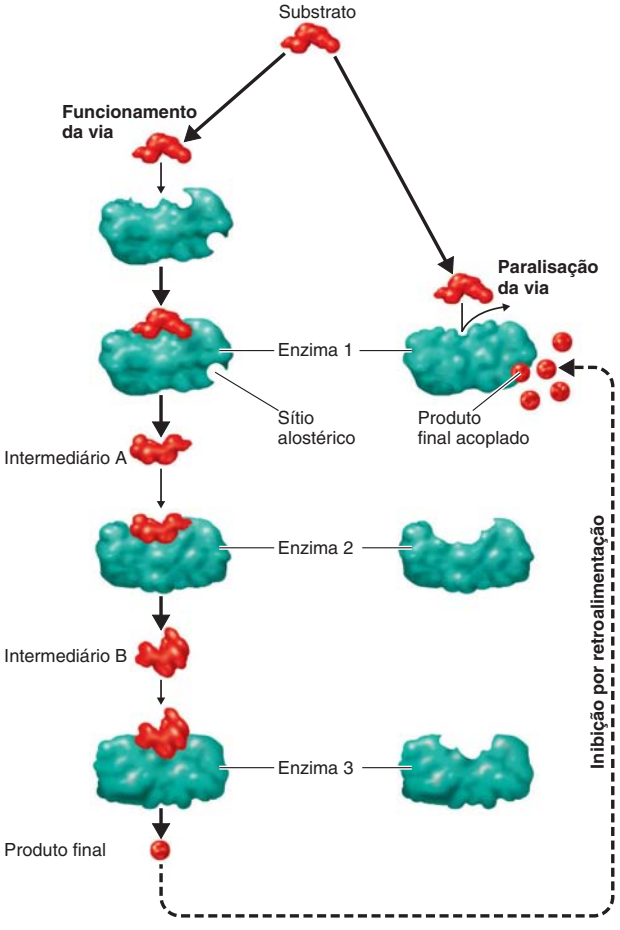


Figura 5.8 **Inibição por retroalimentação.**

P Explique as diferenças entre inibição competitiva e inibição por retroalimentação.

toda ela é interrompida, e nenhum produto final novo é formado. Inibindo a primeira enzima na via, a célula também deixa de acumular intermediários metabólicos. À medida que a célula utiliza o produto final existente, o sítio alostérico da primeira enzima permanece desacoplado por mais tempo, e a via retoma a sua atividade.

A bactéria *E. coli* pode ser utilizada para demonstrar a inibição por retroalimentação na síntese do aminoácido isoleucina, necessário para o crescimento celular. Nessa via metabólica, o aminoácido treonina é enzimaticamente convertido à isoleucina em cinco etapas. Se a isoleucina é adicionada ao meio de crescimento para *E. coli*, ela inibe a primeira enzima da via, e a bactéria interrompe a síntese de isoleucina. Essa condição é mantida até que o fornecimento de isoleucina seja esgotado. Esse tipo de inibição por retroalimentação também está envolvido na regulação da produção celular de outros aminoácidos, assim como de vitaminas, purinas e pirimidinas.

Ribozimas

Antes de 1982, acreditava-se que somente as moléculas de proteínas tinham atividade enzimática. Posteriormente, pesquisadores trabalhando com microrganismos descobriram um tipo específico de RNA, chamado de **ribozima**. Como as enzimas proteicas, as ribozimas funcionam como catalisadores, têm sítios ativos que se ligam ao substrato e não são consumidas na reação química. As ribozimas cortam o RNA, unem as peças remanescentes e estão envolvidas na síntese de proteínas nos ribossomos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é uma coenzima? **5-3**
- Por que a especificidade enzimática é importante? **5-4**
- O que ocorre com uma enzima abaixo de sua temperatura ótima? E acima da temperatura ótima? **5-5**
- Por que a inibição por retroalimentação é uma inibição não competitiva **5-6**
- O que é uma ribozima? **5-7**

Produção de energia

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-8 Explicar o termo *oxidação-redução*.

5-9 Listar e fornecer exemplos de três tipos de reações de fosforilação que geram ATP.

5-10 Explicar o funcionamento geral das vias metabólicas.

As moléculas de nutrientes, como todas as moléculas, têm energia associada com os elétrons que formam as ligações entre seus átomos. Quando distribuída por toda a molécula, essa energia é difícil de ser utilizada pela célula. Contudo, várias reações nas vias catabólicas concentram a energia dentro das ligações do ATP, que serve como um transportador conveniente de energia. Em geral, diz-se que o ATP estabelece ligações de "alta energia". Na verdade, a melhor terminologia provavelmente seria *ligações instáveis*. Embora a quantidade de energia nessas ligações não seja muito elevada, ela pode ser liberada de modo rápido e fácil. De certa forma, o ATP é similar a um líquido altamente inflamável, como o querosene. Embora uma grande tora de madeira possa acabar sendo queimada e produzir mais calor do que um copo de querosene, o querosene se inflama mais facilmente e fornece calor mais rápido e com maior facilidade. De forma similar, as ligações instáveis de "alta energia" do ATP suprem a célula com uma energia prontamente disponível para reações anabólicas.

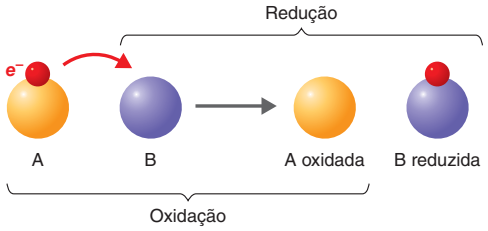


Figura 5.9 Oxidação-redução. Um elétron é transferido da molécula A para a molécula B. No processo, a molécula A é oxidada e a molécula B é reduzida.

P Em que a oxidação e a redução diferem?

Antes de discutir as vias catabólicas, consideraremos dois aspectos gerais da produção de energia: o conceito de oxidação-redução e os mecanismos de geração do ATP.

Reações de oxidação-redução

A **oxidação** consiste na remoção de elétrons ($e-$) de um átomo ou molécula, uma reação que frequentemente produz energia. A **Figura 5.9** mostra um exemplo de uma oxidação na qual a molécula A perde um elétron para a molécula B. A molécula A sofreu oxidação (perdeu um ou mais elétrons), ao passo que a molécula B sofreu redução (ganhou um ou mais elétrons).[1] As reações de oxidação e redução estão sempre acopladas: cada vez que uma substância é oxidada, outra é simultaneamente reduzida. O pareamento dessas reações é chamado de **oxidação-redução** ou de **reação redox.**

Em muitas oxidações celulares, elétrons e prótons (íons hidrogênio, H^+) são removidos ao mesmo tempo; isso é equivalente à remoção de átomos de hidrogênio, pois um átomo de hidrogênio é composto de um próton e um elétron (ver Tabela 2.2, p. 26). Já que a maioria das oxidações biológicas envolve a perda de átomos de hidrogênio, também são chamadas de reações de **desidrogenação**. A **Figura 5.10** mostra um exemplo de oxidação biológica. Uma molécula orgânica é oxidada pela perda de

[1]Os termos não parecem lógicos até que se considere a história da descoberta dessas reações. Quando o mercúrio é aquecido, ele aumenta de peso à medida que óxido mercúrico é formado; isso era chamado de *oxidação*. Posteriormente, foi determinado que o mercúrio, na verdade, estava *perdendo* elétrons, e que o *ganho* de oxigênio era resultado direto disso. A oxidação, portanto, é uma *perda* de elétrons, e a redução é um *ganho* de elétrons; entretanto, o ganho e a perda de elétrons normalmente não são aparentes da forma que as equações das reações químicas geralmente descrevem. Por exemplo, nas equações deste capítulo para a respiração aeróbia, na página 126, observe que cada carbono na glicose possui originalmente apenas um oxigênio, e, após, da mesma forma que o dióxido de carbono, cada carbono apresenta dois oxigênios. No entanto, o ganho e a perda de elétrons nas equações não são aparentes.

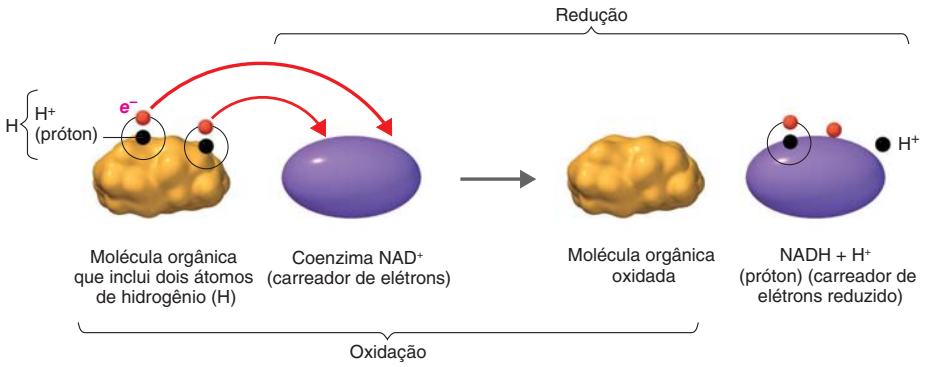


Figura 5.10 Oxidação biológica representativa. Dois elétrons e dois prótons (juntos equivalem a dois átomos de hidrogênio) são transferidos de uma molécula de substrato orgânico para uma coenzima, NAD^+. O NAD^+ na verdade, recebe um átomo de hidrogênio e dois elétrons, e um próton é liberado no meio. NAD^+ é reduzida a NADH, molécula mais rica em energia.

P Como os organismos utilizam as reações de oxidação-redução?

dois átomos de hidrogênio, e uma molécula de NAD^+ é reduzida. Lembre-se da nossa discussão anterior sobre coenzimas, de que o NAD^+ auxilia as enzimas pela absorção de átomos de hidrogênio que foram removidos de um substrato, neste caso, a molécula orgânica. Como mostrado na Figura 5.10, o NAD^+ aceita dois elétrons e um próton. Um próton (H^+) sobra e é liberado no meio circundante. A coenzima reduzida, NADH, contém mais energia do que o NAD^+. Essa energia pode ser utilizada para gerar ATP em reações posteriores.

É importante recordar que as células utilizam as reações de oxidação-redução biológicas no catabolismo, para extrair energia das moléculas de nutrientes. As células capturam nutrientes, alguns dos quais servem como fontes de energia, e os degradam de compostos altamente reduzidos (com muitos átomos de hidrogênio) a compostos altamente oxidados. Por exemplo, quando uma célula oxida uma molécula de glicose ($C_6H_{12}O_6$) a CO_2 e H_2O, a energia contida na molécula de glicose é removida por etapas, sendo ao final captada pelo ATP, que pode, então, servir como fonte de energia para as reações que requerem energia. Compostos como a glicose, que possuem muitos átomos de hidrogênio, são compostos altamente reduzidos, contendo uma grande quantidade de energia potencial. Portanto, a glicose é um nutriente valioso para os organismos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a glicose é uma molécula tão importante para os organismos? **5-8**

Produção de ATP

Grande parte da energia liberada durante as reações de oxidação-redução é armazenada dentro da célula pela formação de ATP. Especificamente, um grupo fosfato inorgânico, P_i, é adicionado ao ADP com uma entrada de energia para formar ATP:

$$\underbrace{\text{Adenosina}—P\sim P}_{\text{ADP}} + \text{Energia} + P_i \longrightarrow \underbrace{\text{Adenosina}—P\sim P\sim P}_{\text{ATP}}$$

O símbolo ~ designa uma ligação de "alta energia" que pode ser prontamente quebrada para liberar uma energia utilizável. A ligação de alta energia que anexa o terceiro P contém, de certa forma, a energia armazenada nesta reação. Quando esse P é removido, a energia utilizável é liberada. A adição de P a um composto químico é chamada de **fosforilação**. Os organismos utilizam três mecanismos de fosforilação para gerar ATP a partir de ADP.

Fosforilação em nível de substrato

Na **fosforilação em nível de substrato**, o ATP é normalmente gerado quando um P de alta energia é diretamente transferido de um composto fosforilado (um substrato) ao ADP. Em geral, este P adquiriu sua energia durante uma reação anterior, em que o próprio substrato foi oxidado. O exemplo seguinte mostra somente o esqueleto de carbono e o P de um substrato típico:

$$C—C—C\sim P + \text{ADP} \rightarrow C—C—C + \text{ATP}$$

Fosforilação oxidativa

Na **fosforilação oxidativa**, os elétrons são transferidos de compostos orgânicos para um grupo de carreadores de elétrons (normalmente NAD^+ e FAD). Os elétrons são, então, transferidos ao longo de uma série de carreadores diferentes às moléculas de oxigênio (O_2) ou a outras moléculas inorgânicas ou orgânicas oxidadas. Esse processo ocorre na membrana plasmática dos procariotos e na membrana mitocondrial interna dos eucariotos. A sequência de carreadores de elétrons utilizada na fosforilação oxidativa é chamada de **cadeia de transporte de elétrons** (**sistema**) (ver a Figura 5.14). A transferência de elétrons de um carreador de elétrons para o próximo libera energia, sendo parte dela utilizada para gerar ATP a partir de ADP, em um processo chamado de **quimiosmose**, que será descrito na página 125.

Fotofosforilação

O terceiro mecanismo de fosforilação, a **fotofosforilação**, ocorre somente nas células fotossintéticas, que contêm pigmentos que absorvem a luz, como as clorofilas. Na fotossíntese, moléculas orgânicas, sobretudo açúcares, são sintetizadas com a energia da luz a partir de dióxido de carbono e água, que são blocos construtivos de baixa energia. A fotofosforilação inicia esse proces-

so pela conversão da energia luminosa em energia química na forma de ATP e NADPH, que, por sua vez, são utilizados para sintetizar moléculas orgânicas. Como na fosforilação oxidativa, uma cadeia de transporte de elétrons está envolvida.

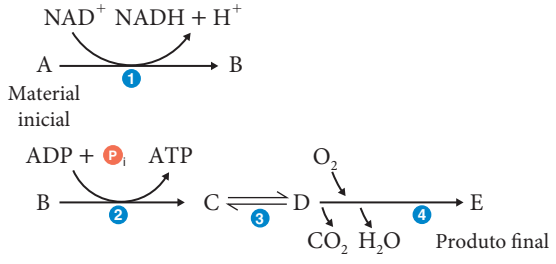
TESTE SEU CONHECIMENTO

- Esquematize as três formas pelas quais o ATP é gerado. **5-9**

Vias metabólicas de produção de energia

Os organismos liberam e armazenam energia a partir de moléculas orgânicas através de uma série de reações controladas, em vez de em um único evento. Se a energia fosse liberada toda de uma vez na forma de uma grande quantidade de calor, ela não poderia ser utilizada prontamente para impulsionar as reações químicas e, na verdade, danificaria a célula. Para extrair energia dos compostos orgânicos e armazená-la em uma forma química, os organismos passam os elétrons de um composto para outro através de uma série de reações de oxidação-redução.

Como observado anteriormente, a sequência de reações químicas catalisadas por enzimas ocorrendo em uma célula é chamada de via metabólica. A seguir é apresentada uma via metabólica hipotética que converte o material inicial A no produto final E em uma série de cinco etapas:



1. A molécula A converte-se em molécula B. A seta curvada indica que a redução da coenzima NAD^+ a NADH está acoplada à reação; os elétrons e os prótons são oriundos da molécula A.
2. De modo semelhante, a seta mostra um acoplamento de duas reações. À medida que B é convertido em C, ADP é convertido em ATP; a energia necessária é obtida de B, à medida que ela se transforma em C.
3. A reação de conversão de C a D é prontamente reversível, como indicado pela seta dupla.
4. A seta partindo do O_2 indica que o O_2 é um reagente. A seta apontando para o CO_2 e a H_2O indica que essas substâncias são produtos secundários produzidos nesta reação, além de E, o produto final, que (provavelmente) é de maior interesse.

Os produtos secundários, como o CO_2 e a H_2O, são, muitas vezes, chamados de *subprodutos* ou *produtos residuais*.

Tenha em mente que quase todas as reações em uma via metabólica são catalisadas por uma enzima específica; algumas vezes, o nome da enzima se encontrará escrito perto da seta.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a finalidade das vias metabólicas? **5-10**

Catabolismo de carboidratos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

- **5-11** Descrever as reações químicas da glicólise.
- **5-12** Identificar as funções das vias das pentoses-fosfato e de Entner-Doudoroff.
- **5-13** Explicar os produtos do ciclo de Krebs.
- **5-14** Descrever o modelo quimiosmótico de geração de ATP.
- **5-15** Comparar e diferenciar respiração aeróbia e anaeróbia.
- **5-16** Descrever as reações químicas da fermentação e citar alguns dos seus produtos.

A maioria dos microrganismos oxida carboidratos como sua fonte primária de energia celular. O **catabolismo de carboidratos**, a quebra das moléculas de carboidrato para produzir energia, é, portanto, de grande importância para o metabolismo celular. A glicose é o carboidrato fornecedor de energia mais comum utilizado pelas células. Os microrganismos também podem catabolizar vários lipídeos e proteínas para produção de energia (p. 131).

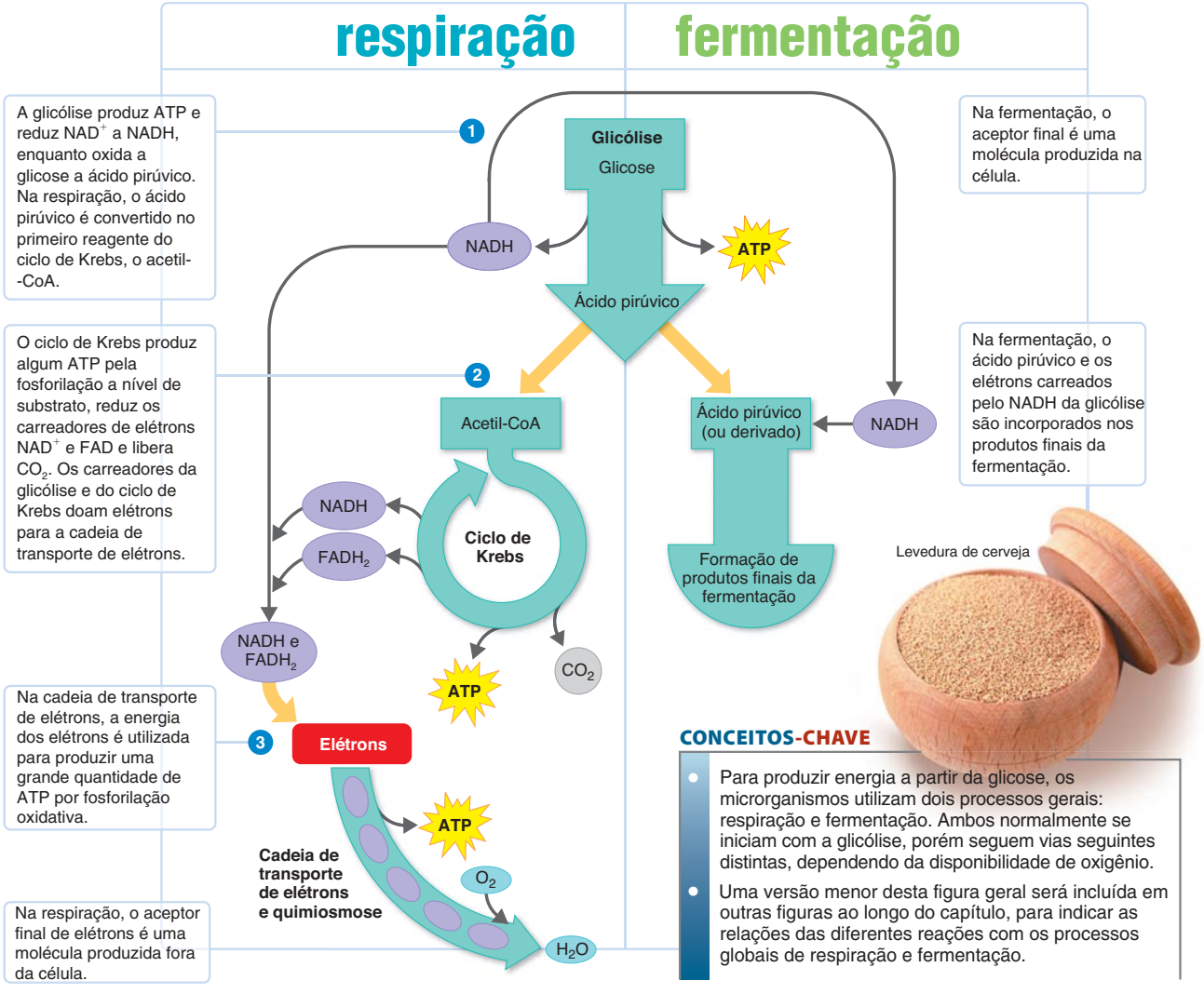
Para a produção de energia a partir da glicose, os microrganismos utilizam dois processos gerais: a *respiração celular* e a *fermentação*. (Ao discutir respiração celular, frequentemente iremos nos referir ao processo como respiração, mas isso não deve ser confundido com respiração pulmonar.) Tanto a respiração celular quanto a fermentação normalmente se iniciam com a mesma primeira etapa, a glicólise, porém seguem outras vias seguintes (**Figura 5.11**). Antes de examinarmos os detalhes da glicólise, da respiração e da fermentação, primeiro veremos um resumo dos processos.

Conforme mostrado na Figura 5.11, a respiração da glicose costuma ocorrer em três passos principais: a glicólise, o ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons (sistema).

1. A glicólise é a oxidação da glicose em ácido pirúvico com a produção de algum ATP e NADH contendo energia.
2. O ciclo de Krebs é a oxidação da acetil-CoA (derivado do ácido pirúvico) em dióxido de carbono, com produção de algum ATP, NADH contendo energia e um outro carreador de elétron reduzido, a $FADH_2$ (a forma reduzida da flavina adenina dinucleotídeo).
3. Na cadeia de transporte de elétrons (sistema), NADH e $FADH_2$ são oxidados, cedendo os elétrons que eles transportam dos substratos para uma "cascata" de reações de oxidação-redução envolvendo uma série de carreadores de elétrons adicionais. A energia dessas reações é utilizada para gerar uma quantidade considerável de ATP. Na respiração, a maior parte do ATP é gerada por esta terceira etapa.

Devido ao fato de a respiração envolver uma longa série de reações de oxidação-redução, pode ser considerado que o processo inteiro envolve um fluxo de elétrons da molécula de glicose de alta energia para as moléculas de CO_2 e H_2O de relativamente baixa energia. O acoplamento da produção de ATP a esse fluxo é um tanto análoga à produção de força elétrica utilizando a energia

5.11 FIGURA DE BASE Visão geral da respiração e da fermentação



transmitida por uma corredeira. Mantendo a analogia, podemos imaginar a glicólise e o ciclo de Krebs como um córrego fluindo em um declive suave, fornecendo energia para girar duas antigas rodas hidráulicas. Em seguida, na cadeia de transporte de elétrons, o córrego ao descer por um forte declive forneceria energia para abastecer uma usina hidroelétrica moderna. Da mesma forma, a glicólise e o ciclo de Krebs geram pequenas quantidades de ATP, e também fornecem os elétrons que gerarão uma grande quantia de ATP no estágio da cadeia de transporte de elétrons.

Comumente, o passo inicial da fermentação também é a glicólise (Figura 5.11). Contudo, uma vez que a glicólise ocorra, o ácido pirúvico é convertido em um ou mais produtos, dependendo do tipo de célula. Esses produtos podem incluir o álcool (etanol) e o ácido láctico. Diferentemente da respiração, não há ciclo de Krebs ou cadeia de transporte de elétrons na fermentação. Consequentemente, o rendimento de ATP, que advém somente da glicólise, é bem mais baixo.

Glicólise

A **glicólise**, a oxidação da glicose em ácido pirúvico, normalmente é o primeiro passo no catabolismo de carboidratos. A maioria dos microrganismos utiliza essa via, sendo, portanto, presente na maior parte das células vivas.

A glicólise também é chamada de *via de Embden-Meyerhoff*. A palavra *glicólise* significa quebra do açúcar, e é exatamente isso o que acontece. As enzimas da glicólise catalisam a quebra da glicose, um açúcar de seis carbonos, em dois açúcares de três carbonos. Esses açúcares são, então, oxidados, liberando energia, e seus átomos sofrem um rearranjo para formar duas moléculas de ácido pirúvico. Durante a glicólise, NAD^+ é reduzida a NADH, e há uma produção líquida de duas moléculas de ATP por fosforilação a nível de substrato. A glicólise não requer oxigênio; ela pode ocorrer na presença ou na ausência de oxigênio. Essa via é uma série de dez reações químicas, cada uma catalisada por uma enzima diferente. As etapas são definidas na **Figura 5.12**; ver também, na Figura A.2, do Apêndice A, uma representação mais detalhada da glicólise.

Para resumir o processo, a glicólise consiste em dois estágios básicos – um estágio preparatório e um estágio de conservação de energia:

1. Primeiro, no estágio preparatório (etapas 1-4 na Figura 5.12), duas moléculas de ATP são utilizadas enquanto uma molécula de glicose de seis carbonos é fosforilada, reestruturada, e quebrada em dois compostos de três carbonos: gliceraldeído-3-fosfato (GP) e di-hidroxiacetona-fosfato (DHAP). 5 DHAP é prontamente convertida a GP. (A reação inversa também pode ocorrer.) A conversão de DHAP em GP significa que, nesse ponto da glicólise, duas moléculas de GP são incorporadas nas reações químicas restantes.
2. No estágio de conservação de energia (etapas 6-10), as duas moléculas de três carbonos são oxidadas em diversas etapas a duas moléculas de ácido pirúvico. Nessas reações, duas moléculas de NAD^+ são reduzidas a NADH, e quatro moléculas de ATP são formadas por fosforilação a nível de substrato.

Uma vez que duas moléculas de ATP foram necessárias para iniciar a glicólise e quatro moléculas de ATP são geradas por esse processo, *há um ganho líquido de duas moléculas de ATP para cada molécula de glicose que é oxidada.*

Vias alternativas à glicólise

Muitas bactérias possuem outra via além da glicólise para a oxidação da glicose. A via alternativa mais comum é a *via das pentoses-fosfato*; a via alternativa é a *Entner-Doudoroff*.

A via das pentoses-fosfato

A **via das pentoses-fosfato** (ou *ciclo da hexose-monofosfato*) funciona simultaneamente com a glicólise e fornece um meio para a quebra de açúcares de cinco carbonos (pentoses), assim como a glicose. (Ver Figura A.3 do Apêndice A uma representação mais detalhada da via das pentoses-fosfato.) Uma característica importante dessa via é que ela produz pentoses intermediárias essenciais, utilizadas na síntese de (1) ácidos nucleicos, na (2) glicose a partir de dióxido de carbono na fotossíntese e em (3) certos aminoácidos. A via é uma importante produtora da coenzima reduzida NADPH a partir de $NADP^+$. A via das pentoses-fosfato produz um ganho líquido de somente uma molécula de ATP para cada molécula de glicose oxidada. As bactérias que utilizam a via das pentoses-fosfato incluem *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Leuconostoc mesenteroides* e *Enterococcus faecalis*.

A via de Entner-Doudoroff

De cada molécula de glicose, a **via de Entner-Doudoroff** produz duas moléculas de NADPH e uma molécula de ATP para utilizar nas reações de biossíntese celular (ver Figura A.4 do Apêndice A uma representação mais detalhada). As bactérias que têm as enzimas para a via de Entner-Doudoroff podem metabolizar a glicose sem a glicólise ou a via das pentoses-fosfato. A via de Entner-Doudoroff é encontrada em algumas bactérias gram-negativas, incluindo *Rhizobium, Pseudomonas* e *Agrobacterium*; geralmente essa via não é encontrada entre as bactérias gram-positivas. Às vezes, testes para a capacidade de oxidar glicose por essa via são utilizados para identificar *Pseudomonas* em laboratórios clínicos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que acontece durante o estágio preparatório e o de conservação de energia da glicólise? **5-11**
- Qual a importância das vias das pentoses-fosfato e de Entner-Doudoroff se elas produzem apenas uma molécula de ATP? **5-12**

Respiração celular

Após a quebra da glicose em ácido pirúvico, o ácido pirúvico pode ser alocado na próxima etapa da fermentação (p. 127) ou da respiração celular (ver Figura 5.11). A **respiração celular**, ou simplesmente **respiração**, é definida como um processo de geração de ATP, no qual moléculas são oxidadas e o aceptor final de elétrons é produzido fora da célula (quase sempre) e é uma molécula inorgânica. Uma característica essencial da respiração é a ação de uma cadeia de transporte de elétrons.

Existem dois tipos de respiração, dependendo de se um organismo é **aeróbio**, aquele que utiliza oxigênio, ou **anaeróbio**, que não utiliza oxigênio e ainda pode ser morto por ele. Na **respiração aeróbia**, o aceptor final de elétrons é o O_2; na **respiração anaeróbia**, o aceptor final de elétrons é uma molécula inorgânica diferente do O_2 ou, raramente, uma molécula orgânica. Primeiro, descreveremos como a respiração ocorre em uma célula aeróbia.

Respiração aeróbia

O ciclo de Krebs O **ciclo de Krebs**, também chamado de *ciclo do ácido tricarboxílico* (*CAT*) ou *ciclo do ácido cítrico*, consiste em uma série de reações bioquímicas, nas quais a grande quantidade de energia química potencial armazenada no acetil-CoA é liberada passo a passo (ver Figura 5.11). Nesse ciclo, uma série de oxidações e reduções transfere esta energia potencial, na for-

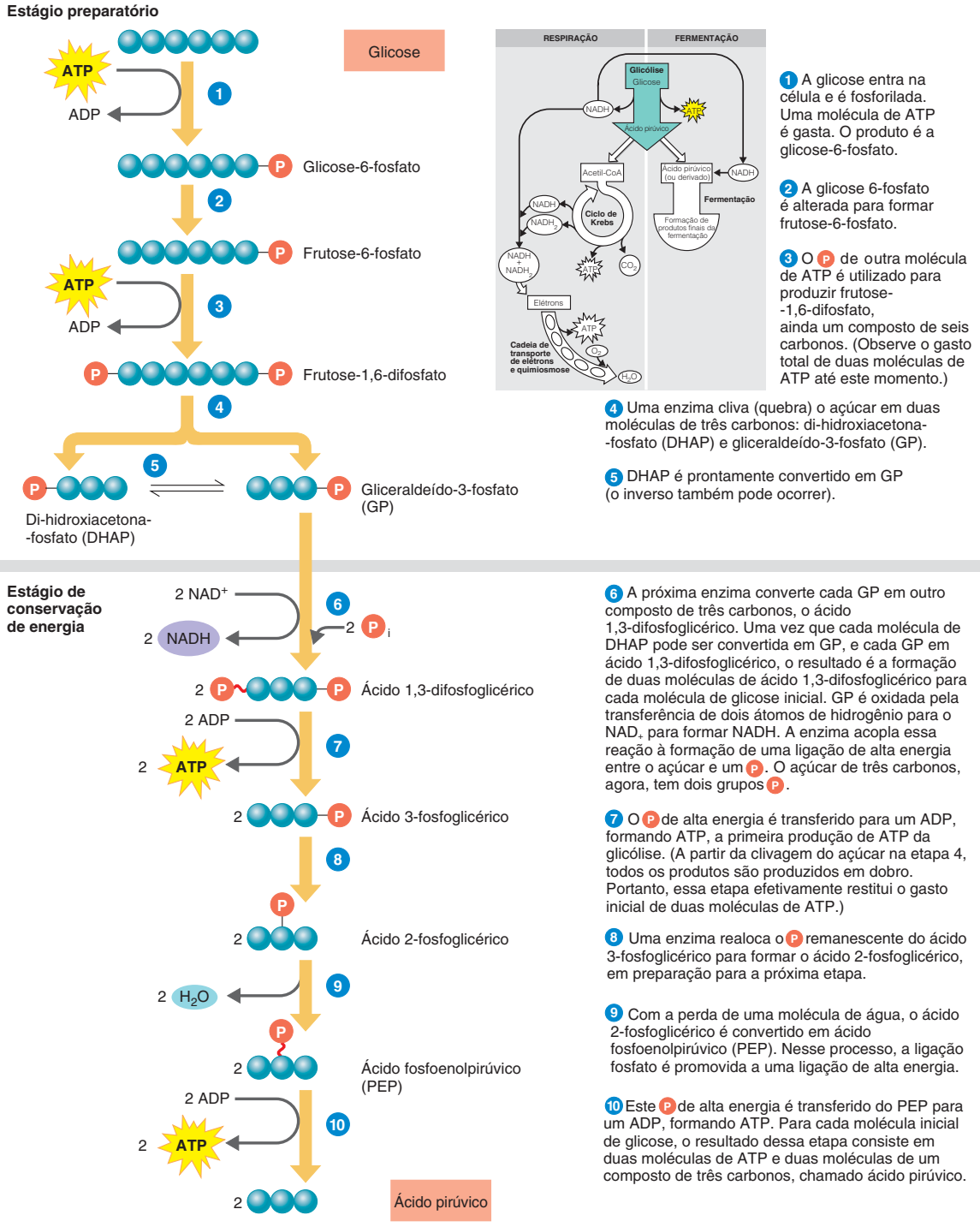


Figura 5.12 Diagrama das reações da glicólise (via de Embden-Meyerhof). O diagrama no detalhe indica a relação da glicólise com os processos gerais de respiração e fermentação. Uma versão mais detalhada da glicólise é apresentada na Figura A.2 do Apêndice A.

P O que é glicólise?

ma de elétrons, para coenzimas carreadoras de elétrons, principalmente NAD^+ e $FADH_2$. Os derivados do ácido pirúvico são oxidados; as coenzimas são reduzidas.

O ácido pirúvico, o produto da glicólise, não pode entrar diretamente no ciclo de Krebs. Em uma etapa preparatória, o ácido pirúvico precisa perder uma molécula de CO_2, tornando-se um composto de dois carbonos (**Figura 5.13**, superior). Esse processo é chamado de **descarboxilação**. O composto de dois carbonos, chamado de *grupo acetil*, liga-se à coenzima A através de uma ligação de alta energia; o composto resultante é conhecido como *acetil coenzima A* (*acetil-CoA*). Durante essa reação, o ácido pirúvico também é oxidado, e NAD^+ é reduzida a NADH.

Lembre-se de nossa discussão anterior, de que a oxidação de uma molécula de glicose produz duas moléculas de ácido pirúvico, assim, para cada molécula de glicose, duas moléculas de CO_2 são liberadas, duas moléculas de NADH são produzidas e duas moléculas de acetil-CoA são formadas. Uma vez que o ácido pirúvico tenha sofrido descarboxilação e seu derivado (o grupo acetil) tenha se ligado à CoA, a acetil-CoA resultante está pronta para entrar no ciclo de Krebs.

Assim que a acetil-CoA entra no ciclo de Krebs, a CoA desliga-se do grupo acetil. O grupo acetil se associa ao ácido oxalacético, formando ácido cítrico. Essa reação de síntese requer energia, que é fornecida pela clivagem da ligação de alta energia entre o grupo acetil e a CoA. A formação do ácido cítrico é, portanto, a primeira etapa do ciclo de Krebs. As principais reações químicas desse ciclo são ilustradas na Figura 5.13 (ver também na Figura A.5 do Apêndice A uma representação mais detalhada do ciclo de Krebs). Não se esqueça de que cada reação é catalisada por uma enzima específica.

As reações químicas do ciclo de Krebs pertencem a diversas categorias gerais; uma delas é a descarboxilação. Por exemplo, na etapa 3, o ácido isocítrico é descarboxilado em um composto chamado de ácido α-cetoglutárico. Outra descarboxilação ocorre na etapa 4. Por fim, todos os três átomos de carbono do ácido pirúvico são liberados na forma de CO_2 pelo ciclo de Krebs. A conversão para CO_2 de todos os seis átomos de carbono contidos na molécula original de glicose é finalizada em duas "voltas" do ciclo de Krebs.

Outra categoria geral de reações químicas do ciclo de Krebs é oxidação-redução. Por exemplo, na etapa 3, o ácido isocítrico é oxidado. Átomos de hidrogênio também são liberados no ciclo de Krebs nas etapas 4, 6 e 8, e são captados pelas coenzimas NAD^+ e FAD. Como NAD^+ captura dois elétrons, mas somente um próton adicional, sua forma reduzida é representada como NADH. Contudo, a FAD captura dois átomos completos de hidrogênio e é reduzida a $FADH_2$.

Se observarmos o ciclo de Krebs como um todo, veremos que, para cada duas moléculas de acetil-CoA que entram no ciclo, quatro moléculas de CO_2 são liberadas por descarboxilação, seis moléculas de NADH e duas moléculas de $FADH_2$ são produzidas por reações de oxidação-redução e duas moléculas de ATP são geradas por fosforilação a nível de substrato. A molécula trifosfato de guanosina (GTP), formada a partir do difosfato de guanosina (GDP + P_i), é similar ao ATP e atua como um intermediário neste ponto do ciclo. Muitos dos intermediários no ciclo de Krebs têm uma função em outras vias, principalmente na biossíntese de aminoácidos (p. 141).

O CO_2 produzido no ciclo de Krebs é liberado ao final para a atmosfera na forma de um subproduto gasoso da respiração aeróbia. (Os seres humanos produzem CO_2 derivado do ciclo de Krebs na maioria das células do corpo e o eliminam pelos pulmões durante a expiração.) As coenzimas reduzidas NADH e $FADH_2$ são os produtos mais importantes do ciclo de Krebs, uma vez que elas contêm a maior parte da energia que foi originalmente armazenada na glicose. Durante a próxima fase da respiração, uma série de reduções transfere indiretamente a energia armazenada nessas coenzimas para o ATP. Essas reações são coletivamente chamadas de cadeia de transporte de elétrons.

A cadeia de transporte de elétrons (sistema) Uma **cadeia de transporte de elétrons (sistema)** consiste em uma sequência de moléculas carreadoras que são capazes de oxidar e reduzir. Enquanto os elétrons passam ao longo da cadeia, ocorre uma liberação gradual da energia que é utilizada para conduzir a geração quimiosmótica de ATP, que será descrita em breve. A oxidação final é irreversível. Nas células eucarióticas, a cadeia de transporte de elétrons está contida na membrana interna de mitocôndrias; nas células procarióticas, ela é encontrada na membrana plasmática.

Há três classes de moléculas carreadoras nas cadeias de transporte de elétrons.

1. **Flavoproteínas** contêm flavina, uma coenzima derivada da riboflavina (vitamina B_2), e são capazes de realizar oxidações e reduções alternadas. Uma importante coenzima flavina é a flavina mononucleotídeo (FMN).
2. **Citocromos** são proteínas que contêm um grupo ferro (heme) capaz de existir alternadamente em sua forma reduzida (Fe^{2+}) e em sua forma oxidada (Fe^{3+}). Os citocromos envolvidos nas cadeias de transporte de elétrons incluem citocromo *b* (cit *b*), citocromo c_1 (cit c_1), citocromo *c* (cit *c*), citocromo *a* (cit *a*) e citocromo a_3 (cit a_3).
3. **Ubiquinonas**, ou **coenzima Q** (**Q**), são pequenos carreadores não proteicos.

As cadeias de transporte de elétrons das bactérias apresentam certa diversidade, ou seja, os carreadores específicos utilizados por uma bactéria em questão, e a sequência em que eles atuam, podem diferir daqueles de outras bactérias e daqueles dos sistemas mitocondriais eucarióticos. Mesmo uma única bactéria pode apresentar vários tipos de cadeias de transporte de elétrons. Contudo, tenha em mente que todas as cadeias de transporte de elétrons atingem o mesmo objetivo básico: liberar energia enquanto elétrons são transferidos de um composto de alta energia para um composto de baixa energia. Muito se sabe sobre a cadeia de transporte de elétrons contida na mitocôndria das células eucarióticas, portanto, descreveremos suas etapas aqui.

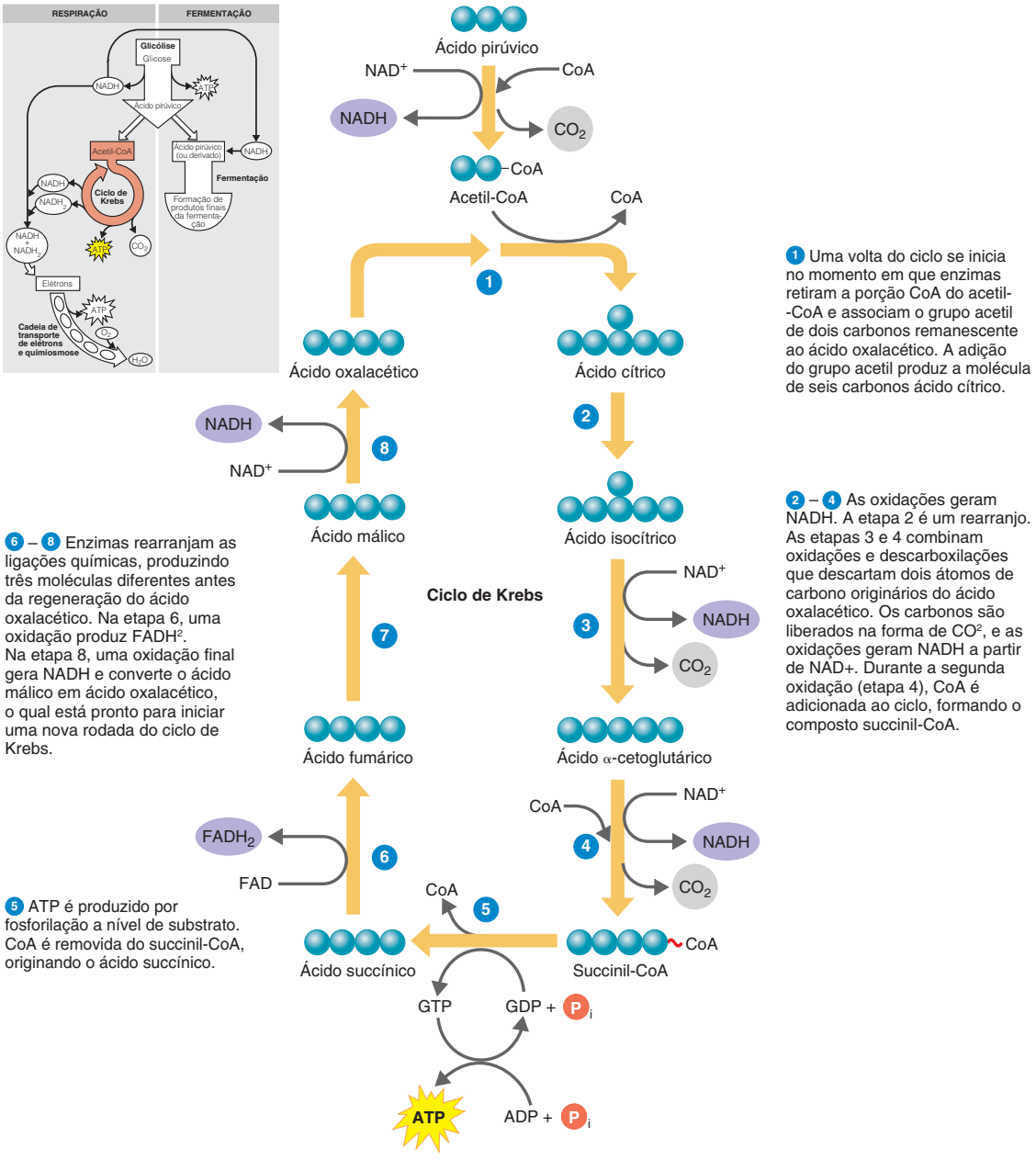


Figura 5.13 **O ciclo de Krebs.** O diagrama no detalhe indica a relação do ciclo de Krebs com o processo geral da respiração. Uma versão mais detalhada do ciclo de Krebs é apresentada na Figura A.5, no Apêndice A.

P Quais são os produtos do ciclo de Krebs?

1. Elétrons de alta energia são transferidos do NADH ao FMN, o primeiro carreador da cadeia (**Figura 5.14**). Um átomo de hidrogênio com dois elétrons é transferido ao FMN, o qual captura um H^+ adicional do meio aquoso circundante. Consequentemente, NADH é oxidado em NAD^+, e FMN é reduzido em $FMNH_2$.
2. $FMNH_2$ transfere $2H^+$ para o outro lado da membrana mitocondrial (ver Figura 5.16) e passa dois elétrons para Q. Como resultado, $FMNH_2$ é oxidado em FMN. Q também captura $2H^+$ adicionais do meio aquoso circundante e os libera do outro lado da membrana.
3. Elétrons são transferidos sucessivamente de Q para cit *b*, cit c_1, cit *c*, cit *a*, e cit a_3. Cada citocromo na cadeia é reduzido quando captura elétrons e é oxidado ao doar elétrons. O último citocromo, cit a_3, transfere seus elétrons para o oxigênio molecular (O_2), o qual se torna carregado

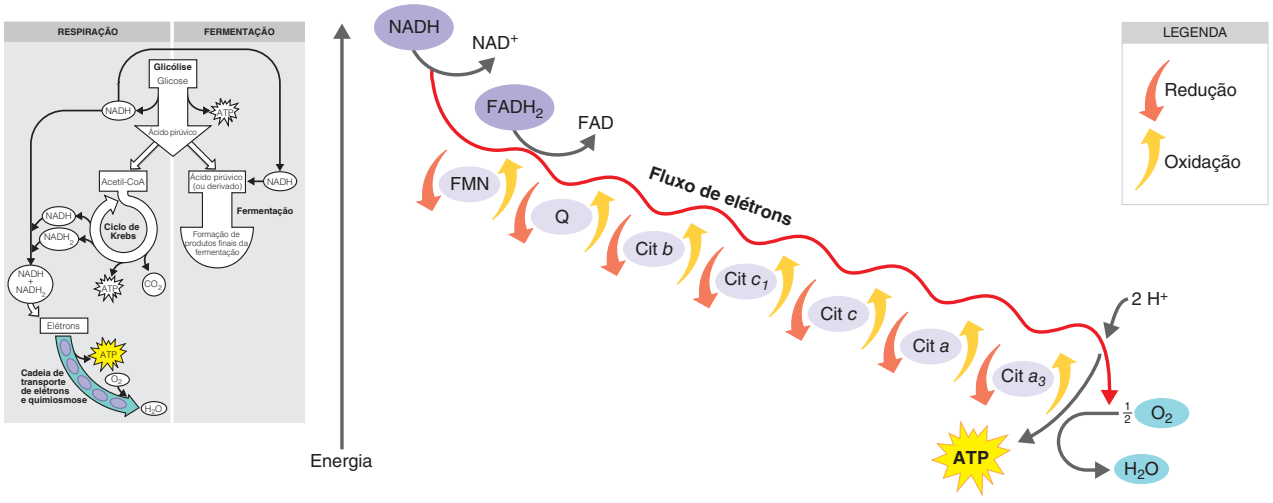


Figura 5.14 Cadeia de transporte de elétrons (sistema). O diagrama no detalhe indica a relação da cadeia de transporte de elétrons com o processo geral da respiração. Na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial apresentada, os elétrons são transferidos ao longo da cadeia passo a passo, de forma gradual, assim a energia é liberada em quantidades administráveis (ver Figura 5.16 para aprender onde o ATP é formado).

P Quais são as funções da cadeia de transporte de elétrons?

negativamente e captura prótons do meio circundante para formar H_2O.

Observe que a Figura 5.14 mostra a $FADH_2$, que é derivada do ciclo de Krebs, como outra fonte de elétrons. Contudo, $FADH_2$ adiciona seus elétrons à cadeia de transporte de elétrons a um nível mais baixo que NADH. Por isso, a cadeia produz em torno de um terço a menos de energia para a geração de ATP quando $FADH_2$ doa elétrons do que quando NADH é o doador.

Uma característica importante da cadeia de transporte de elétrons é a presença de alguns carreadores, como FMN e Q, que recebem e liberam prótons e elétrons, e outros carreadores, como os citocromos, que transferem somente elétrons. O fluxo de elétrons na cadeia é acompanhado em vários pontos pelo transporte ativo (bombeamento) de prótons do lado da matriz da membrana mitocondrial interna para o lado oposto da membrana. O resultado é um acúmulo de prótons de um lado da membrana. Justamente da mesma forma que a água armazenada em uma represa estoca uma energia que pode ser utilizada para gerar eletricidade, esse acúmulo de prótons fornece uma energia que o mecanismo quimiosmótico utiliza para gerar ADP.

O mecanismo quimiosmótico de geração de ATP A síntese de ATP utilizando a cadeia de transporte de elétrons é chamada de **quimiosmose**, e envolve **fosforilação oxidativa**. Para entender a quimiosmose, precisamos revisar diversos conceitos relacionados ao movimento dos materiais através das membranas. (ver Capítulo 4, p. 87.) As substâncias se difundem passivamente através das membranas de áreas de alta concentração para áreas de baixa concentração; a difusão que acompanha um gradiente de concentração produz energia. O movimento de substâncias *contra* um gradiente de concentração *requer* uma energia que, em geral, é fornecida pelo ATP. Na quimiosmose, a energia liberada quando uma substância se move ao longo de um gradiente é utilizada para *sintetizar* ATP. A "substância", nesse caso, se refere aos prótons. Na respiração, a quimiosmose é responsável pela maior parte do ATP que é gerada. As etapas da quimiosmose se desenvolvem como descrito a seguir (**Figura 5.15**):

1. Quando os elétrons energéticos da NADH (ou da clorofila) percorrem a cadeia de transporte de elétrons, alguns dos carreadores bombeiam – transportam ativamente – prótons através da membrana. Essas moléculas transportadoras são chamadas de *bombas de prótons*.
2. A membrana fosfolipídica normalmente é impermeável aos prótons, então esse bombeamento unidirecional estabelece um gradiente de prótons (diferença nas concentrações entre os dois lados da membrana). Além do gradiente de concentração, há um gradiente de carga elétrica. O excesso de H^+ em um lado da membrana torna esse lado carregado positivamente quando comparado ao outro lado. O gradiente eletroquímico resultante tem uma energia potencial, chamada de *força próton-motiva*.
3. Os prótons localizados no lado da membrana com a maior concentração de prótons, somente podem difundir-se através da membrana através de canais de proteínas especiais que contêm uma enzima chamada de ATP *sintase*. Quando esse fluxo ocorre, energia é liberada e utilizada pela enzima para sintetizar ATP a partir de ADP e P_i.

As etapas detalhadas, que demonstram como a cadeia de transporte de elétrons atua nos eucariotos conduzindo o mecanismo quimiosmótico, são descritas a seguir (**Figura 5.16**):

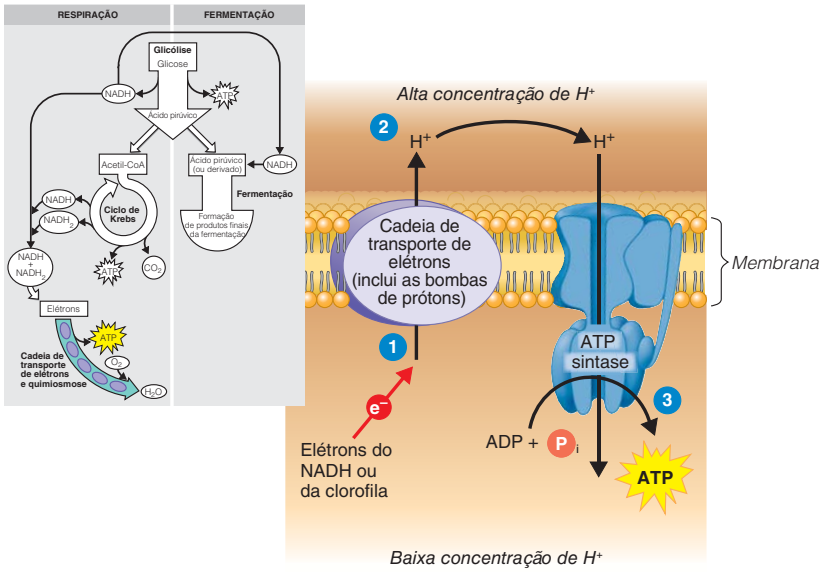


Figure 5.15 Quimiosmose. Visão geral do mecanismo da quimiosmose. A membrana mostrada pode ser uma membrana plasmática procariótica, uma membrana mitocondrial eucariótica ou uma tilacoide fotossintética. Os passos numerados são descritos no texto.

P O que é força próton-motiva?

1. Os elétrons energéticos da NADH passam pelas cadeias de transporte de elétrons. No interior da membrana mitocondrial interna, os carreadores da cadeia estão organizados em três complexos, com Q transportando os elétrons entre o primeiro e o segundo complexo, e cit *c* os transportando entre o segundo e o terceiro complexo.
2. Três componentes do sistema de bomba de prótons. Ao final da cadeia, elétrons se associam aos prótons e ao oxigênio (O_2) na matriz fluida para formar água (H_2O). Assim, o O_2 é o aceptor final de elétrons.
3. Tanto as células procarióticas quanto as eucarióticas utilizam o mecanismo de quimiosmose para gerar energia para a produção de ATP. No entanto, nas células eucarióticas, a membrana mitocondrial interna contém os carreadores de transporte de elétrons e ATP sintase. Na maioria das células procarióticas, a membrana plasmática realiza essa função. Uma cadeia de transporte de elétrons também funciona na fotofosforilação e está localizada na membrana tilacoide de cianobactérias e cloroplastos eucarióticos.

Resumo da respiração aeróbia A cadeia de transporte de elétrons regenera NAD^+ e FAD, que podem, assim, ser utilizadas novamente na glicólise e no ciclo de Krebs. As várias transferências de elétrons na cadeia de transporte geram em torno de 34 moléculas de ATP a partir de cada molécula de glicose oxidada: aproximadamente três de cada uma das dez moléculas de NADH (total de 30) e cerca de duas de cada uma das duas moléculas de $FADH_2$ (total de quatro). Na respiração aeróbia entre os procariotos, cada molécula de glicose gera 38 moléculas de ATP: 34 provenientes da quimiosmose, além de 4 geradas pelas oxidações na glicólise e no ciclo de Krebs. A **Tabela 5.3** fornece uma contabilidade detalhada do rendimento de ATP durante a respiração aeróbica procariótica, e a **Figura 5.17** apresenta um resumo dos estágios da respiração aeróbia em procariotos.

A respiração aeróbia em eucariotos produz um total de 36 moléculas de ATP. Há menos ATP que em procariotos, uma vez que parte da energia é perdida quando os elétrons são expelidos pelas membranas mitocondriais que separam a glicólise (no citoplasma) da cadeia de transporte de elétrons. Essa separação não existe em procariotos. Podemos agora resumir a reação global para a respiração aeróbia em procariotos como segue:

$$\underset{\text{Glicose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Oxigênio}}{6\,O_2} + 38\,ADP + 38\,P_i \longrightarrow \underset{\text{Dióxido de carbono}}{6\,CO_2} + \underset{\text{Água}}{6\,H_2O} + 38\,ATP$$

Respiração anaeróbia

Na respiração anaeróbia, o aceptor final de elétrons é uma substância inorgânica diferente do oxigênio (O_2). Algumas bactérias, como *Pseudomonas* e *Bacillus*, podem utilizar o íon nitrato (NO_3^-) como o aceptor final de elétrons; o íon nitrato é reduzido a íon nitrito (NO_2^-), óxido nitroso (N_2O) ou gás nitrogênio (N_2). Outras bactérias, como *Desulfovibrio*, utilizam sulfato (SO_4^{2-}) como o aceptor final de elétrons para formar sulfeto de hidrogênio (H_2S). Ainda, outras bactérias utilizam o carbonato (CO_3^{2-}) para formar metano (CH_4). A respiração anaeróbia por bactérias

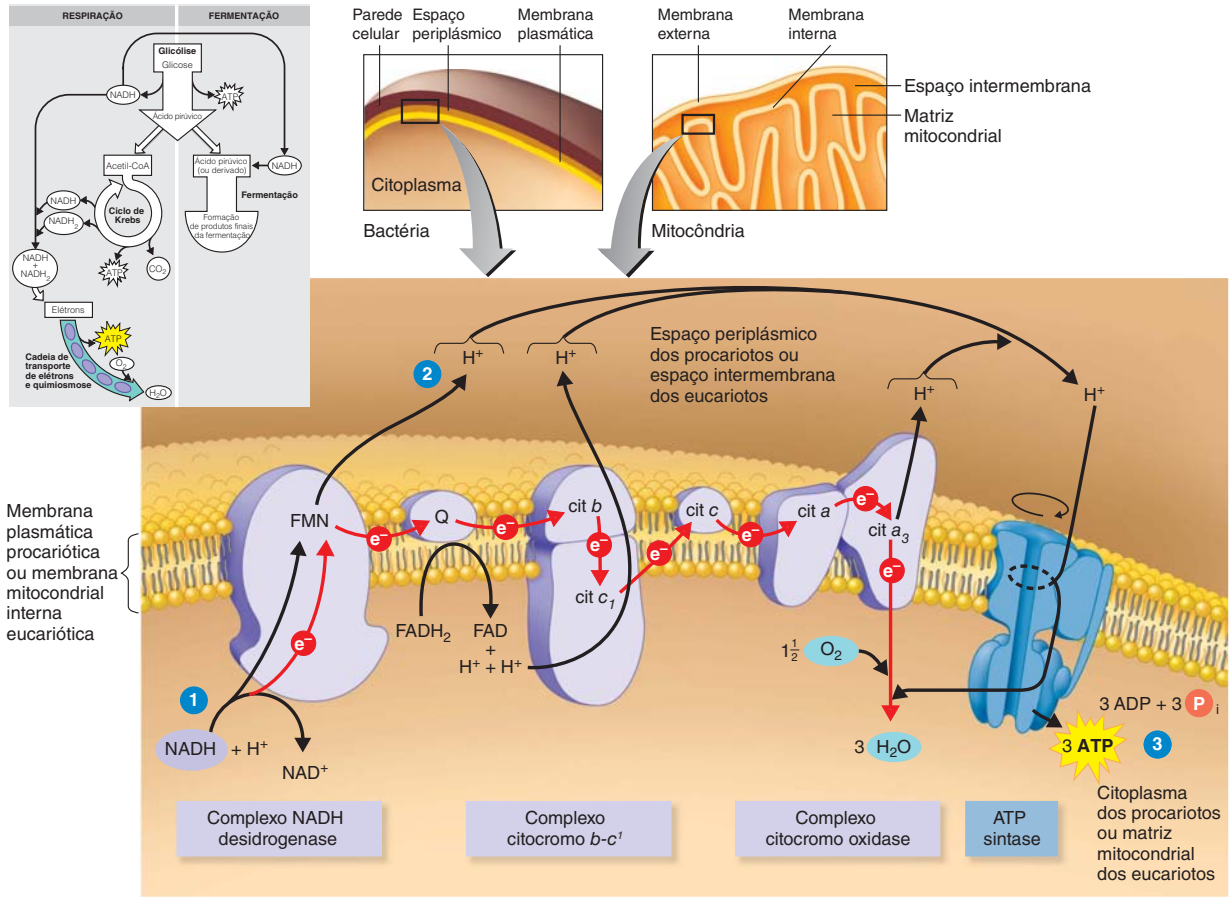


Figura 5.16 **Transporte de elétrons e a geração quimiosmótica de ATP.** Os carreadores de elétrons são organizados em três complexos, e os prótons (H^+) são bombeados através da membrana em três pontos. Na célula procariótica, os prótons são bombeados através da membrana plasmática a partir do lado citoplasmático. Na célula eucariótica, eles são bombeados a partir do lado da matriz da membrana mitocondrial para o lado oposto. O fluxo de elétrons é indicado com setas vermelhas.

P Onde ocorre a quimiosmose nos eucariotos? E em procariotos?

utilizando nitrato e sulfato como aceptores finais é essencial para os ciclos do nitrogênio e do enxofre que ocorrem na natureza. A quantidade de ATP gerada na respiração anaeróbia varia de acordo com o microrganismo e a via. Como apenas parte do ciclo de Krebs opera em condições anaeróbias, e uma vez que somente alguns dos carreadores da cadeia de transporte de elétrons participam da respiração anaeróbia, o rendimento de ATP nunca é tão alto quanto na respiração aeróbia. Assim, os anaeróbios tendem a crescer mais lentamente que os aeróbios.

TESTE SEU CONHECIMENTO

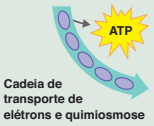
- Quais são os principais produtos do ciclo de Krebs? **5-13**
- Como as moléculas carreadoras atuam na cadeia de transporte de elétrons? **5-14**
- Compare o rendimento energético (ATP) das respirações aeróbia e anaeróbia. **5-15**

Fermentação

Após a glicose ser quebrada em ácido pirúvico, o ácido pirúvico pode ser completamente degradado na respiração, como descrito anteriormente, ou pode ser convertido em um produto orgânico na fermentação, na qual NAD^+ e $NADP^+$ são regenerados e podem participar de uma nova rodada da glicólise (ver a Figura 5.11). A **fermentação** é definida como um processo que:

1. libera energia a partir de açúcares ou outras moléculas orgânicas, como aminoácidos, ácidos orgânicos, purinas e pirimidinas;
2. não requer oxigênio (mas pode ocorrer na sua presença);
3. não requer a utilização do ciclo de Krebs ou de uma cadeia de transporte de elétrons;
4. utiliza uma molécula orgânica sintetizada na célula como aceptor final de elétrons;

Tabela 5.3 Produção de ATP durante a respiração aeróbia procariótica de uma molécula de glicose

Fonte		Rendimento em ATP (método)	
Glicólise			
1. Oxidação da glicose a ácido pirúvico		2 ATP (fosforilação a nível de substrato)	
2. Produção de 2 NADH		6 ATP (fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de elétrons)	
Etapa preparatória			
1. Formação de acetil-CoA produz 2 NADH		6 ATP (fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de elétrons)	
Ciclo de Krebs			
1. Oxidação do succinil-CoA a ácido succínico		2 GTP (equivalente ao ATP; fosforilação a nível de substrato)	
2. Produção de 6 NADH		18 ATP (fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de elétrons)	
3. Produção de 2 FADH		4 ATP (fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de elétrons)	
		Total: 38 ATP	

5. produz somente uma pequena quantidade de ATP (somente uma ou duas moléculas de ATP para cada molécula de matéria inicial), uma vez que grande parte da energia original na glicose permanece nas ligações químicas dos produtos orgânicos finais, como o ácido láctico ou o etanol.

Durante a fermentação, os elétrons são transferidos (juntamente com os prótons) das coenzimas reduzidas (NADH, NADPH) para o ácido pirúvico ou seus derivados (**Figura 5.18a**). Esses aceptores finais de elétrons são reduzidos aos produtos finais apresentados na Figura 5.18b. Uma função essencial do segundo estágio da fermentação é assegurar um suprimento estável de NAD^+ e $NADP^+$ para que a glicólise possa continuar. Na fermentação, ATP é gerado somente durante a glicólise.

Os microrganismos podem fermentar vários substratos; os produtos finais dependem do microrganismo específico, do substrato e das enzimas que estão presentes e ativas. Análises químicas desses produtos finais são úteis para identificar os microrganismos. Dois dos processos mais importantes são a fermentação do ácido láctico e a fermentação alcoólica.

Caso clínico

Convicta da existência de uma conexão entre o aumento das cáries dentárias e as atividades de seus pacientes, Dra. Rivera faz mais perguntas sobre as atividades das crianças. Ela descobriu que todas elas frequentam um programa de verão da mesma igreja, em um bairro próximo. Também descobriu que os culpados não eram os doces, mas os chicletes. Os supervisores do acampamento estavam distribuindo chicletes como incentivo para assiduidade e bom comportamento. Embora a Dra. Rivera tenha ficado contente ao ouvir que todos os seus pacientes estavam se comportando, ela se preocupou com a quantidade de chicletes que as crianças têm mascado diariamente. A sacarose presente no chiclete causa diminuição do pH da saliva, e o ácido corrói o esmalte do dente, expondo-o, assim, à deterioração bacteriana.

Se o pH do chiclete e da sacarose é 7, o que mais diminui o pH da saliva?

110 128 133 135

Fermentação do ácido láctico

Durante a glicólise, que é a primeira fase da **fermentação do ácido láctico**, uma molécula de glicose é oxidada em duas moléculas de ácido pirúvico (**Figura 5.19**; ver também Figura 5.10). Essa oxidação gera a energia que é utilizada a fim de formar duas moléculas de ATP. Na próxima etapa, as duas moléculas de ácido pirúvico são reduzidas por duas moléculas NADH, a fim de formar duas moléculas de ácido láctico (Figura 5.19a). Como o ácido láctico é o produto final da reação, ele não sofre mais oxidação, e a maior parte da energia produzida pela reação permanece armazenada no ácido. Portanto, essa fermentação produz somente uma pequena quantidade de energia.

Dois gêneros importantes de bactérias do ácido láctico são *Streptococcus* e *Lactobacillus*. Uma vez que esses microrganismos produzem apenas ácido láctico, são denominados de **homoláticos** (ou *homofermentativos*). A fermentação do ácido láctico pode resultar na deterioração de alimentos. Contudo, o processo também pode produzir iogurte a partir de leite, chucrute a partir de repolho e picles a partir de pepino.

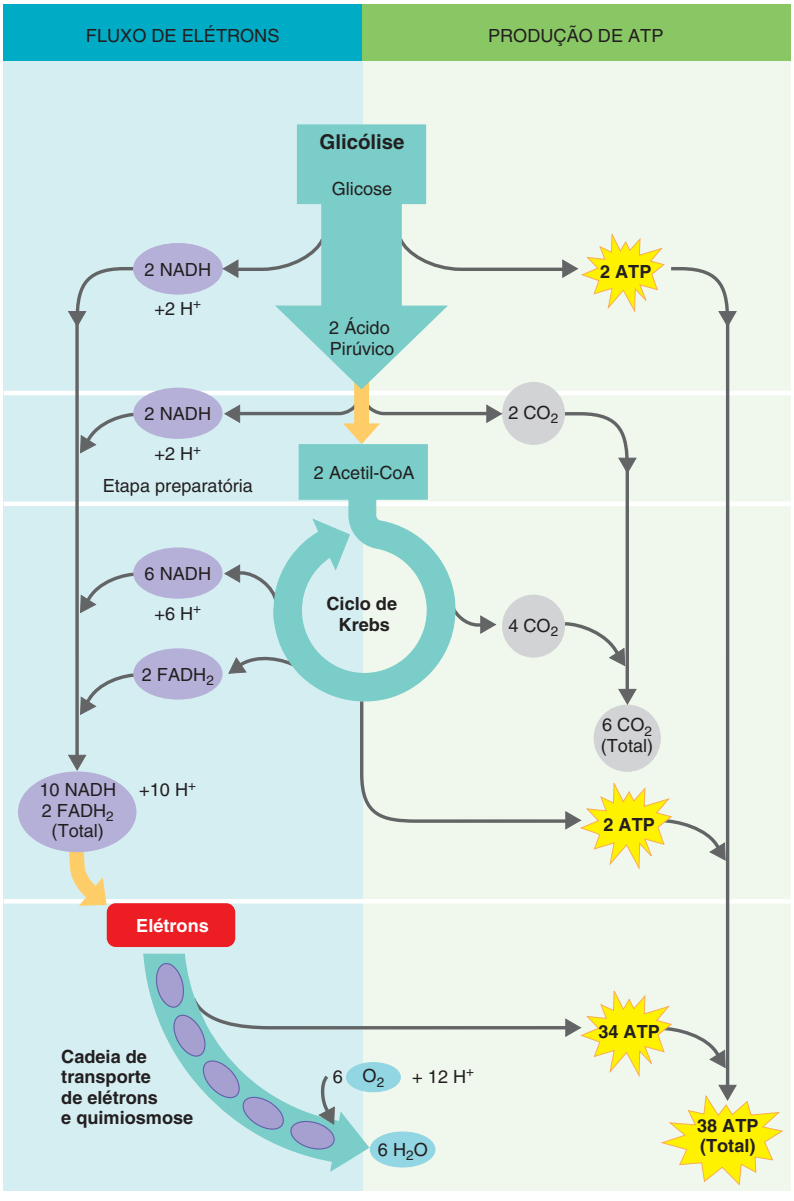


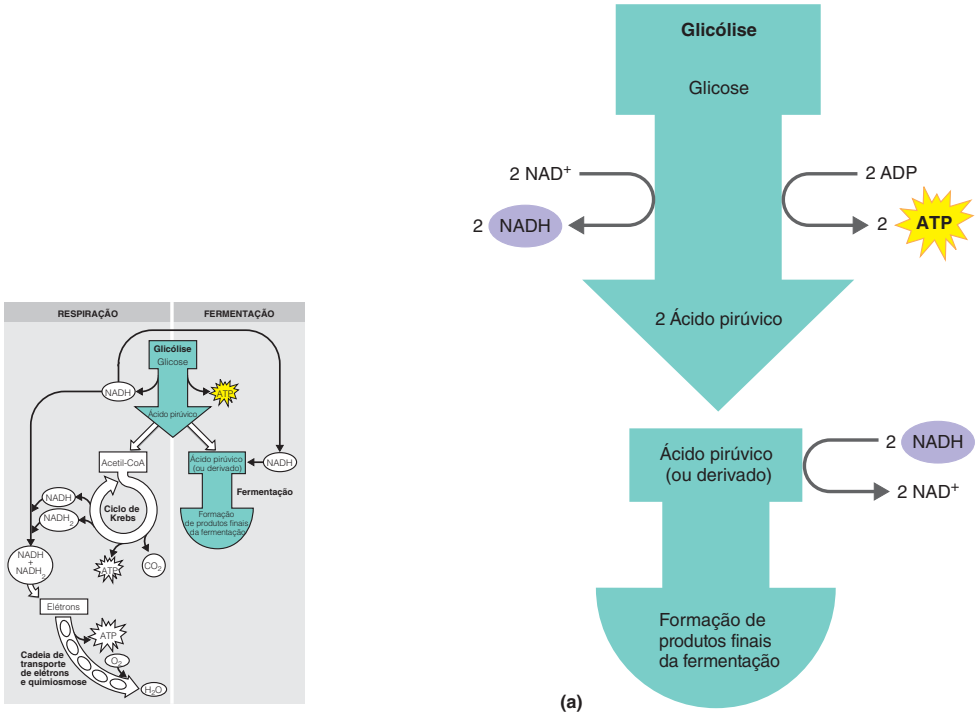
Figura 5.17 Resumo da respiração aeróbia em procariotos. A glicose é completamente quebrada em dióxido de carbono e água, e ATP é gerado. Esse processo tem três fases principais: a glicólise, o ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons. A etapa preparatória está entre a glicólise e o ciclo de Krebs. O evento essencial na respiração aeróbia é que os elétrons são extraídos dos intermediários da glicólise e do ciclo de Krebs por NAD^+ ou FAD e carreados por NADH ou $FADH_2$ até a cadeia de transporte de elétrons. NADH também é produzida durante a conversão de ácido pirúvico em acetil-CoA. A maioria do ATP gerado pela respiração aeróbia é produzida pelo mecanismo de quimiosmose durante a fase da cadeia de transporte de elétrons; isso é chamado de fosforilação oxidativa.

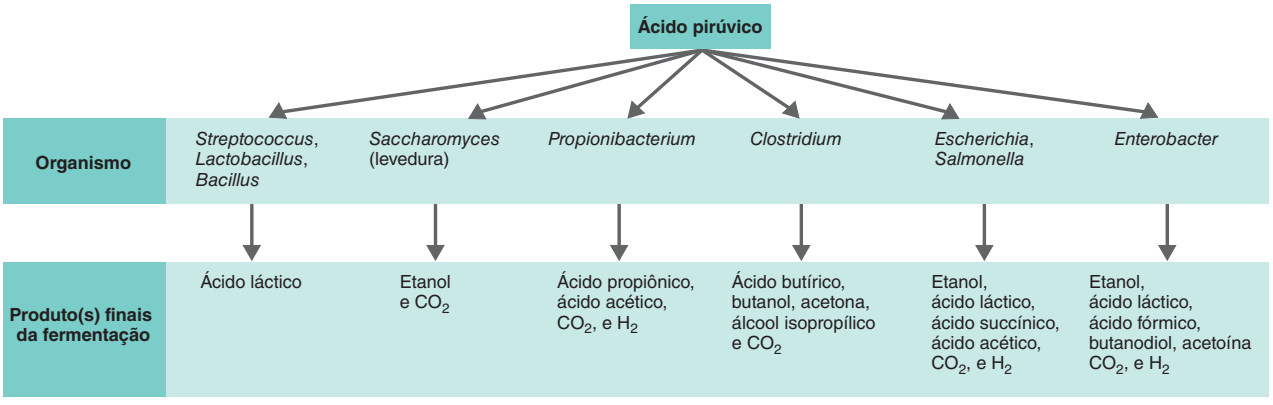
P Em que diferem as respirações aeróbia e anaeróbia?

Fermentação alcoólica

A **fermentação alcoólica** também se inicia com a glicólise de uma molécula de glicose para produzir duas moléculas de ácido pirúvico e duas moléculas de ATP. Na próxima reação, as duas moléculas de ácido pirúvico são convertidas em duas moléculas de acetaldeído e duas moléculas de CO_2 (Figura 5.19b). As duas moléculas de acetaldeído são, então, reduzidas por duas moléculas de NADH para formar duas moléculas de etanol. Outra vez, a fermentação alcoólica é um processo de baixo rendimento energético porque a maioria da energia contida na molécula inicial de glicose permanece no etanol, o produto final.

A fermentação alcoólica é realizada por diversas bactérias e leveduras. O etanol e o dióxido de carbono produzidos pela





(b)

Figura 5.18 Fermentação. O diagrama indica a relação da fermentação com os processos globais de produção de energia. **(a)** Uma visão geral da fermentação. O primeiro passo é a glicólise, a conversão da glicose em ácido pirúvico. No segundo passo, as coenzimas reduzidas da glicólise ou suas alternativas (NADH, NADPH) doam seus elétrons e íons hidrogênio ao ácido pirúvico ou a um derivado para formar um produto final da fermentação. **(b)** Produtos finais de várias fermentações microbianas.

P Durante qual fase da fermentação o ATP é gerado?

levedura *Saccharomyces* são resíduos para as células de leveduras, porém são úteis para os seres humanos. O etanol produzido pelas leveduras é o álcool das bebidas alcoólicas, e o dióxido de carbono produzido pelas leveduras causa o crescimento da massa do pão.

Os organismos que produzem ácido láctico, bem como, outros ácidos ou alcoóis, são conhecidos como **heteroláticos** (ou *heterofermentativos*) e frequentemente utilizam a via das pentoses-fosfato.

A **Tabela 5.4** lista algumas das várias fermentações microbianas utilizadas na indústria para converter matérias-primas baratas em produtos finais úteis. A **Tabela 5.5** fornece uma comparação resumida da respiração aeróbia, da respiração anaeróbia e da fermentação.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Liste quatro produtos que podem ser produzidos a partir do ácido pirúvico por um microrganismo que utiliza fermentação. **5-16**

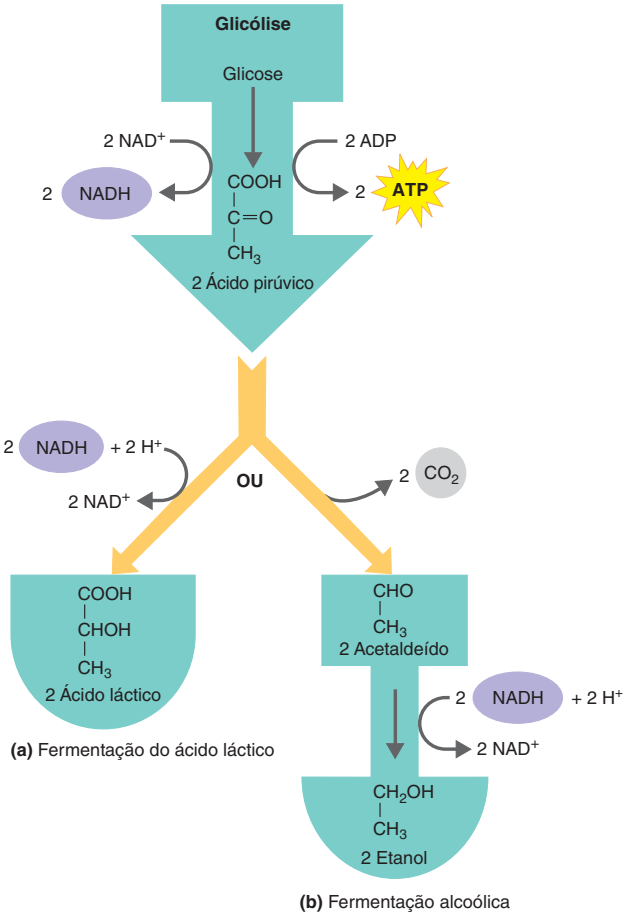


Figura 5.19 Tipos de fermentação.

P Qual é a diferença entre fermentação homolática e heterolática?

Catabolismo de lipídeos e de proteínas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-17 Descrever como lipídeos e proteínas são catabolizados.

Nossa discussão sobre produção de energia tem enfatizado a oxidação da glicose, o principal carboidrato do suprimento de energia. Contudo, os microrganismos também oxidam lipídeos e proteínas, e as oxidações de todos esses nutrientes estão relacionadas.

Lembre-se de que as gorduras são lipídeos consistindo em ácidos graxos e glicerol. Os microrganismos produzem enzimas extracelulares, chamadas de *lipases*, que quebram as gorduras nos seus componentes ácidos graxos e glicerol. Cada componente é, então, metabolizado separadamente (**Figura 5.20**). O ciclo de Krebs funciona na oxidação do glicerol e dos ácidos graxos. Muitas bactérias que hidrolisam os ácidos graxos podem utilizar as mesmas enzimas para degradar produtos do petróleo. Embora a beta-oxidação (oxidação dos ácidos graxos) do petróleo seja inconveniente quando essas bactérias crescem em tanques de armazenamento de combustível, ela é, no entanto, benéfica quando os microrganismos crescem em derrames de óleo. (ver ilustração da beta-oxidação no quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 2, p. 31.)

As proteínas são grandes demais para atravessarem as membranas plasmáticas sem ajuda. Os micróbios produzem *proteases* e *peptidases* extracelulares, enzimas que decompõem as proteínas em seus componentes aminoácidos, os quais conseguem atravessar as membranas. Contudo, antes de os aminoácidos poderem ser catabolizados, eles devem ser convertidos enzimaticamente em outras substâncias que possam entrar no ciclo de Krebs. Em uma dessas conversões, chamada de **desaminação**, o grupo amina de um aminoácido é removido e convertido em íon amônio (NH_4^+), que pode ser excretado da célula. O ácido orgânico restante pode entrar no ciclo de Krebs. Outras conversões envolvem a **descarboxilação** (a remoção de – COOH) e a **dessulfurização** (remoção de – SH).

Um resumo das inter-relações do catabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas é mostrado na **Figura 5.21**.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais são os produtos finais do catabolismo dos lipídeos e das proteínas? **5-17**

Testes bioquímicos e identificação bacteriana

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-18 Descrever dois exemplos de utilização de testes bioquímicos para identificar bactérias no laboratório.

Testes bioquímicos frequentemente são utilizados para identificar bactérias e leveduras, pois diferentes espécies produzem enzimas diferentes. Esses testes são projetados para detectar a presença de enzimas. Um tipo de teste bioquímico detecta enzimas que participam do catabolismo de aminoácidos, envolvidas na descarboxilação e na desidrogenação (discutido nas pp. 123 e 118; **Figura 5.22**).

Outro teste bioquímico é o **teste de fermentação** (**Figura 5.23**). O meio do teste contém proteínas, um único carboidrato, um indicador de pH e um tubo de Durham invertido, utilizado na captura de gás. Bactérias inoculadas no tubo podem utilizar a proteína ou o carboidrato como fonte de carbono e energia. Se elas catabolizarem o carboidrato e produzirem ácido, o indicador de pH muda de cor. Alguns microrganismos produzem gás, assim como ácido, a partir do catabolismo do carboidrato. A presença de uma bolha no tubo de Durham indica a formação de gás.

E. coli fermenta o carboidrato sorbitol. A linhagem de *E. coli* O157 patogênica, entretanto, não fermenta o sorbitol, característica que a diferencia das *E. coli* comensais, não patogênicas.

Outro exemplo da utilização de testes bioquímicos é mostrado na Figura 10.8, na página 276.

Tabela 5.4 Algumas aplicações industriais para diferentes tipos de fermentações*

Produto(s) final(is) da fermentação	Uso comercial ou industrial	Material inicial	Microrganismo
Etanol	Cerveja, vinho	Amido, açúcar	*Saccharomyces cerevisiae* (levedura, um fungo)
	Combustível	Resíduos agrícolas	*Saccharomyces cerevisiae* (levedura)
Ácido acético	Vinagre	Etanol	*Acetobacter*
Ácido láctico	Queijo, iogurte	Leite	*Lactobacillus, Streptococcus*
	Pão de centeio	Grão, açúcar	*Lactobacillus delbrueckii*
	Chucrute	Repolho	*Lactobacillus plantarum*
	Salame	Carne	*Pediococcus*
Ácido propiônico e dióxido de carbono	Queijo suíço	Ácido láctico	*Propionibacterium freudenreichii*
Acetona e butanol	Usos farmacêutico e industrial	Melaço	*Clostridium acetobutylicum*
Ácido cítrico	Agente de asbor	Melaço	*Aspergillus* (fungo)
Metano	Combustível	Ácido acético	*Methanosarcina* (Archaea)
Sorbose	Vitamina C (ácido ascórbico)	Sorbitol	*Gluconobacter*

*A menos que sejam indicados como de outro tipo, os microrganismos listados são bactérias.

Em alguns casos, os produtos residuais de um microrganismo podem ser utilizados como fonte de carbono e energia por outra espécie. A bactéria *Acetobacter* oxida etanol produzido por leveduras. *Propionibacterium* pode utilizar ácido láctico produzido por outras bactérias. As propionibactérias convertem o ácido láctico em ácido pirúvico na preparação para o ciclo de Krebs. Durante o ciclo, ácido propiônico e CO_2 são formados. Os buracos no queijo suíço são formados pela acumulação do gás CO_2.

Testes bioquímicos são utilizados para identificar bactérias que causam doenças. Todas as bactérias aeróbias utilizam a cadeia de transporte de elétrons (CTE), porém essas cadeias não são todas idênticas. Algumas bactérias têm citocromo *c*, ao passo que outras não. Nas primeiras, a *citocromo c oxidase* é a última enzima que transfere os elétrons ao oxigênio. O teste da oxidase é rotineiramente utilizado para identificar rapidamente *Neisseria gonorrheae*. *Neisseria* é positiva para a citocromo oxidase. O teste da oxidase também pode ser utilizado para distinguir alguns bastonetes gram-negativos: *Pseudomonas* é oxidase-positiva, e *Escherichia* é oxidase-negativa.

Shigella causa disenteria e é diferenciada de *E. coli* por meio de testes bioquímicos. Ao contrário da *E. coli*, *Shigella* não produz gás a partir da lactose.

As bactérias *Salmonella* são prontamente diferenciadas de *E. coli* pela produção de sulfeto de hidrogênio (H_2S). O sulfeto de hidrogênio é liberado quando a bactéria remove enxofre dos aminoácidos (**Figura 5.24**).

O quadro Foco clínico, na página 139, descreve como os testes bioquímicos foram utilizados na determinação da causa de uma doença de uma criança em Dallas, no Texas.

Tabela 5.5 Respiração aeróbia, respiração anaeróbia e fermentação

Processo de produção de energia	Condições de crescimento	Aceptor final de hidrogênio (elétrons)	Tipo de fosforilação utilizada para gerar ATP	Moléculas de ATP produzidas por molécula de glicose
Respiração aeróbia	Aeróbio	Oxigênio molecular (O_2)	A nível de substrato e oxidativa	36 (eucariotos) 38 (procariotos)
Respiração anaeróbia	Anaeróbio	Geralmente uma substância inorgânica (como NO_3^-, SO_4^{2-} ou CO_3^{2-}), mas não o oxigênio molecular (O_2)	A nível de substrato e oxidativa	Variável (menos de 38, porém mais de 2)
Fermentação	Aerobiose ou anaerobiose	Uma molécula orgânica	A nível de substrato	2

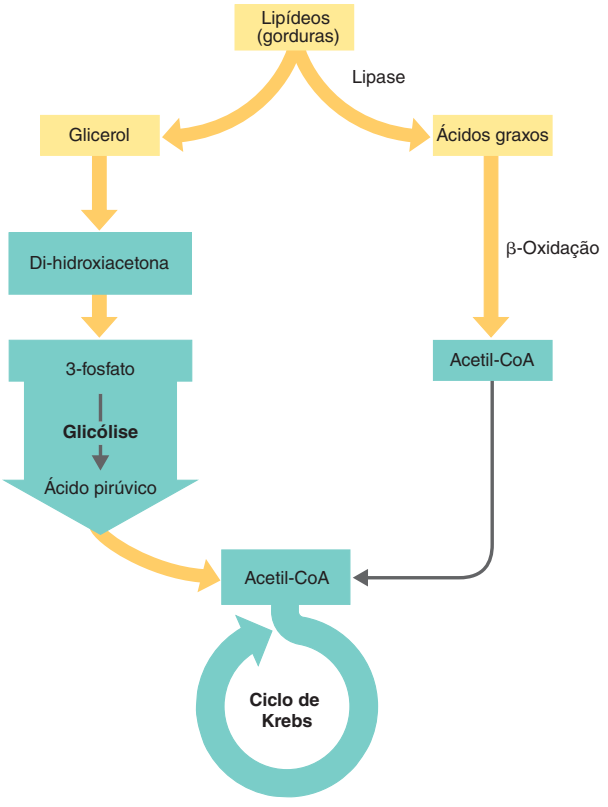


Figura 5.20 Catabolismo dos lipídeos. O glicerol é convertido em di-hidroxiacetona-fosfato (DHAP) e catabolizado via glicólise e ciclo de Krebs. Os ácidos graxos sofrem β-oxidação, na qual fragmentos de carbono são liberados de dois em dois para formar acetil-CoA, que é catabolizada no ciclo de Krebs.

P Qual é a função das lipases?

Caso clínico

As cáries dentárias são causadas por estreptococos orais, incluindo *S. mutans*, *S. salivarius* e *S. sobrinus*, que se ligam às superfícies dos dentes. Os estreptococos orais fermentam a sacarose e produzem ácido láctico, o qual diminui o pH da saliva. A Dra. Rivera decide sugerir aos supervisores do acampamento a substituição do chiclete convencional por um chiclete sem açúcar, feito de xilitol. Um estudo demonstrou que mascar um chiclete adoçado com xilitol, álcool de açúcar de ocorrência natural, pode diminuir significativamente o número de cáries dentárias em crianças, uma vez que reduz a quantidade de *S. mutans* na boca.

Por que o xilitol reduz os números de *S. mutans*?

110 128 133 135

TESTE SEU CONHECIMENTO

Utilizando qual fundamento bioquímico *Pseudomonas* e *Escherichia* podem ser diferenciadas? **5-18**

Fotossíntese

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-19 Comparar e contrastar as fotofosforilações cíclica e acíclica.

5-20 Comparar e contrastar as reações da fotossíntese dependentes de luz e independentes de luz.

5-21 Comparar e contrastar fosforilação oxidativa e fotofosforilação.

Em todas as vias metabólicas já discutidas, os organismos obtêm energia para o trabalho celular pela oxidação de compostos orgânicos. Contudo, onde os organismos obtêm esses compostos? Alguns, incluindo os animais e muitos microrganismos, alimentam-se da matéria produzida por outros organismos. Por exemplo, as bactérias podem catabolizar compostos de plantas e animais mortos, ou podem obter nutrientes de um hospedeiro vivo.

Outros organismos sintetizam compostos orgânicos complexos a partir de substâncias inorgânicas simples. O principal mecanismo dessa síntese é um processo chamado de **fotossíntese**, realizada por plantas e muitos microrganismos. Basicamente, a fotossíntese é a conversão da energia luminosa do sol em energia química. A energia química é, então, utilizada para converter o CO_2 da atmosfera em compostos de carbono mais reduzidos, principalmente açúcares. A palavra *fotossíntese* resume o processo: *foto* significa luz, e *síntese* refere-se à montagem de compostos orgânicos. Essa síntese de açúcares pela utilização de átomos de carbono oriundos do gás CO_2 também é chamada de **fixação de carbono**. A manutenção da vida como a conhecemos na Terra depende da reciclagem do carbono dessa maneira (ver Figura 27.3, na p. 775). Cianobactérias, algas e plantas verdes contribuem para essa reciclagem vital realizando a fotossíntese.

A fotossíntese pode ser resumida com as seguintes equações:

1. Plantas, algas e cianobactérias utilizam a água como doador de hidrogênio, liberando O_2.

$$6\,CO_2 + 12\,H_2O + \text{Energia luminosa} \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6\,H_2O + 6\,O_2$$

2. Bactérias sulfurosas verdes e púrpuras utilizam o H_2S como doador de hidrogênio, produzindo grânulos de enxofre.

$$6\,CO_2 + 12\,H_2S + \text{Energia luminosa} \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6\,H_2O + 12\,S$$

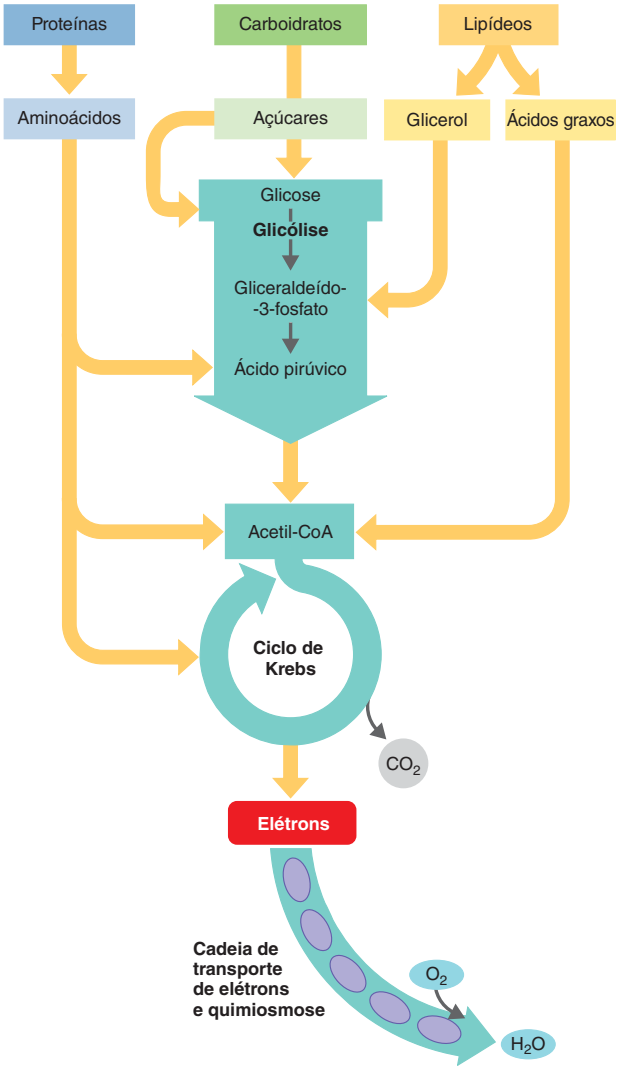


Figura 5.21 Catabolismo de várias moléculas orgânicas de alimentos. Proteínas, carboidratos e lipídeos podem ser fontes de elétrons e prótons para a respiração. Essas moléculas alimentares entram na glicólise ou no ciclo de Krebs em vários pontos.

P Quais são as vias metabólicas pelas quais elétrons de alta energia de todos os tipos de moléculas orgânicas fluem nas suas vias de liberação de energia?

Durante a fotossíntese, os elétrons são obtidos a partir dos átomos de hidrogênio da água, uma molécula com pouca energia, sendo depois incorporados em um açúcar, uma molécula rica em energia. O acréscimo de energia é fornecido pela energia luminosa, ainda que indiretamente.

A fotossíntese ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, chamada de **reações dependentes de luz** (**luminosas**), a energia luminosa é utilizada na conversão de ADP e P em ATP. Além disso, na forma predominante das reações dependentes de luz, o carreador de elétrons $NADP^+$ é reduzido a NADPH. A coenzima NADPH, como a NADH, é um carreador de elétrons rico em energia. Na segunda etapa, as **reações independentes de luz** (**escuras**), esses elétrons são utilizados juntamente com a energia do ATP para reduzir CO_2 em açúcar.

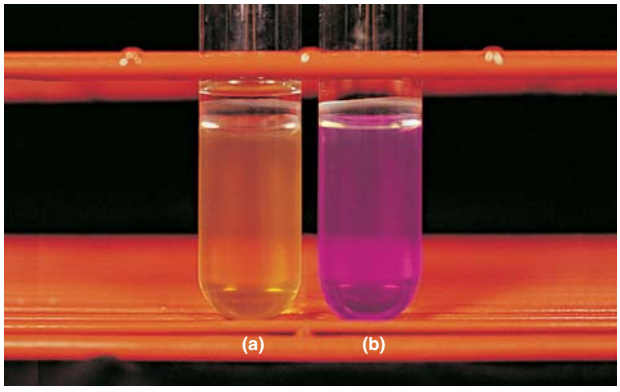


Figura 5.22 Detecção em laboratório de enzimas que catabolizam aminoácidos. As bactérias são inoculadas em tubos contendo glicose, um indicador de pH e um aminoácido específico. **(a)** O indicador de pH se torna amarelo quando a bactéria produz ácido a partir de glicose. **(b)** Produtos alcalinos da descarboxilação tornam o indicador púrpura.

P O que é descarboxilação?

As reações dependentes de luz: fotofosforilação

A **fotofosforilação** é uma das três vias para produzir ATP, e ela somente ocorre em células fotossintéticas. Nesse mecanismo, a energia luminosa é absorvida por moléculas de clorofila na

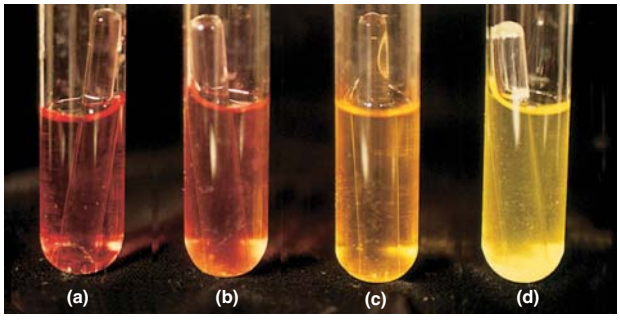


Figura 5.23 Teste de fermentação. (a) Um tubo de fermentação não inoculado, contendo o carboidrato manitol. **(b)** *Staphylococcus epidermidis* cresceu utilizando a proteína do meio, mas não o carboidrato. Este organismo é descrito como manitol −. **(c)** *Staphylococcus aureus* produziu ácido, mas não gás. Essa espécie é manitol +. **(d)** *Escherichia coli* também é manitol +, produzindo ácido e gás a partir do manitol. O gás é captado no tubo invertido de Durham.

P O que *S. epidermidis* está utilizando como sua fonte de energia?

Figura 5.24 Utilização do ágar peptona ferro para detectar a produção de H_2S. O H_2S produzido no tubo precipita com o ferro do meio para formar sulfeto ferroso.

P Qual reação química causa a liberação de H_2S?

célula fotossintética, excitando alguns elétrons das moléculas. A clorofila utilizada principalmente pelas plantas verdes, algas e cianobactérias é a *clorofila a*. Ela está localizada nos tilacoides membranosos dos cloroplastos em algas e plantas verdes (ver Figura 4.28, p. 102) e nos tilacoides encontrados nas estruturas fotossintéticas das cianobactérias. Outras bactérias utilizam as *bacterioclorofilas*.

Os elétrons excitados passam da clorofila para a primeira série de moléculas carreadoras em uma cadeia de transporte de elétrons similar àquela utilizada na respiração. Enquanto os elétrons passam pela série de carreadores, prótons são bombeados pela membrana, e ADP é convertido em ATP por quimiosmose. A clorofila e outros pigmentos são estocados nos tilacoides dos cloroplastos (ver Figura 4.28, p. 102) e são chamados de **fotossistemas**. O *fotossistema II* foi assim numerado porque embora ele provavelmente tenha sido o primeiro fotossistema a evoluir, ele foi o segundo a ser descoberto. Ele contém uma clorofila que é sensível aos comprimentos de onda de luz de 680 nm. O *fotossistema I* contém uma clorofila sensível aos comprimentos de onda de luz de 700 nm. Na **fotofosforilação cíclica**, os elétrons liberados da clorofila no fotossistema I, por fim, retornam à clorofila (**Figura 5.25a**). Ou seja, os elétrons no fotossistema I permanecem no fotossistema I. Na **fotofosforilação acíclica**, utilizada em organismos oxigênicos, ambos os fotossistemas são necessários. Os elétrons liberados da clorofila nos fotossistemas I e II não retornam à clorofila, sendo incorporados ao NADPH (Figura 5.25b). Os elétrons perdidos da clorofila são substituídos por elétrons de H_2O. Resumindo: os produtos da fotofosforilação acíclica são ATP (formado por quimiosmose, utilizando a energia liberada em uma cadeia de transporte de elétrons), O_2 (das moléculas de água) e NADPH (carreando elétrons da clorofila e prótons derivados basicamente da água).

Resolução do caso clínico

S. mutans não fermenta xilitol; consequentemente, não cresce nem produz ácido na boca. Os supervisores do acampamento concordaram em trocar o chiclete convencional pelo sem açúcar, feito de xilitol, e a Dra. Rivera ficou agradecida. Ela compreende que existirão outras fontes de sacarose na dieta das crianças, mas pelo menos os seus pacientes não serão mais afetados negativamente pelos incentivos bem-intencionados do acampamento. Pesquisadores ainda estão investigando formas de utilização dos antimicrobianos e vacinas na redução da colonização bacteriana. No entanto, a redução do consumo de chicletes contendo sacarose e de doces pode ser uma medida preventiva efetiva.

110 128 133 135

As reações independentes de luz: o ciclo de Calvin-Benson

As reações independentes de luz são assim denominadas porque não necessitam diretamente de luz. Elas incluem uma via cíclica complexa, chamada de **ciclo de Calvin-Benson**, no qual o CO_2 é "fixado" – isto é, ele é utilizado na síntese de açúcares (**Figura 5.26**; ver também Figura A.1, no Apêndice A).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como a fotossíntese é importante para o catabolismo? **5-19**
- O que é produzido durante as reações dependentes de luz? **5-20**
- De que forma a fosforilação oxidativa e a fotofosforilação são similares? **5-21**

Um resumo dos mecanismos de produção de energia

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-22 Escrever uma frase para resumir a produção de energia nas células.

No mundo vivo, a energia é transferida de um organismo para outro através da energia potencial contida nas ligações dos compostos químicos. Os organismos obtêm a energia das reações de oxidação. Para obter energia em uma forma utilizável, uma célula deve ter um doador de elétrons (ou hidrogênio), que serve como fonte inicial de energia dentro da célula. Existem diversos doadores de elétrons, e estes podem incluir os pigmentos fotossintéticos, a glicose ou outros compostos orgânicos, enxofre elementar, amônia ou o gás hidrogênio (**Figura 5.27**). Em seguida, os elétrons removidos das fontes de energia química são transferidos aos carreadores de elétrons, como as coenzimas NAD^+, $NADP^+$ e FAD. Essa transferência é uma reação de oxidação-redução; a fonte inicial de energia é oxidada enquanto seu primeiro carreador de elétrons é reduzido. Durante essa fase, algum ATP é produzido. No terceiro passo, os elétrons são transferidos dos carreadores para seus aceptores finais de elétrons em reações de oxidação-redução adicionais, produzindo mais ATP.

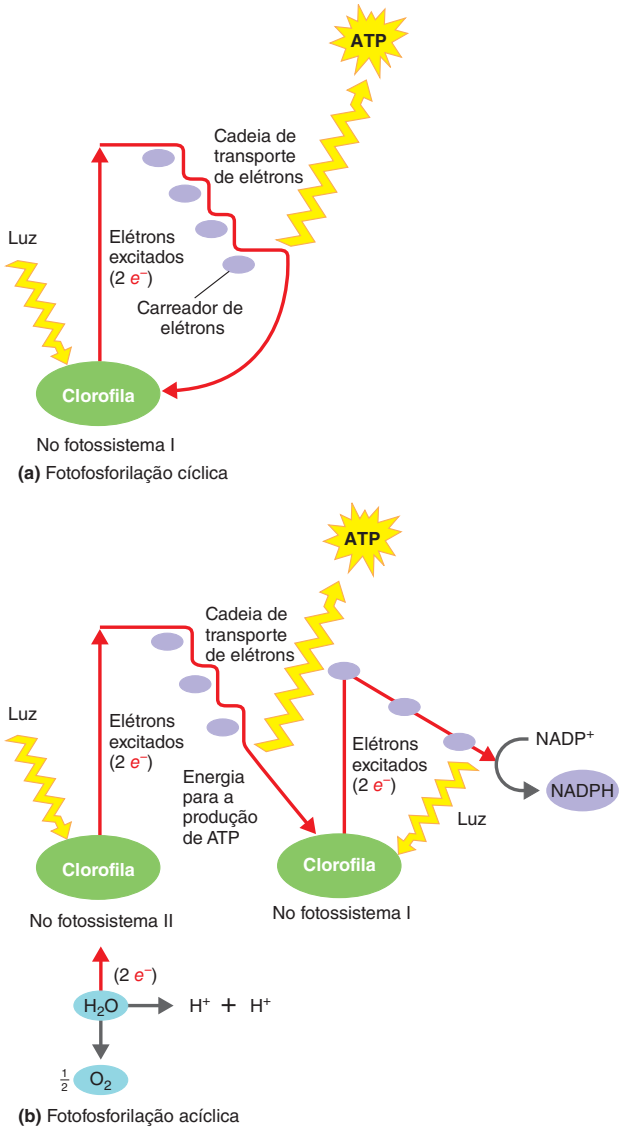


Figura 5.25 Fotofosforilação. (a) Na fotofosforilação cíclica, os elétrons liberados da clorofila, pela luz, no fotossistema I, retornam à clorofila após passarem pela cadeia de transporte de elétrons. A energia da transferência de elétrons é convertida em ATP. **(b)** Na fotofosforilação acíclica, os elétrons liberados da clorofila no fotossistema II são substituídos por elétrons derivados dos átomos de hidrogênio da água. Esse processo também libera íons hidrogênio. Os elétrons da clorofila no fotossistema I passam pela cadeia de transporte de elétrons até chegarem ao aceptor de elétrons final $NADP^+$. $NADP^+$ se associa aos elétrons e aos íons hidrogênio da água, formando NADPH.

P Em que as reações de fosforilação oxidativa e fotofosforilação são semelhantes?

Na respiração aeróbia, o oxigênio (O_2) serve como aceptor final de elétrons. Na respiração anaeróbia, substâncias inorgânicas diferentes do oxigênio, como íons nitrato (NO_3^-) ou íons sulfato (SO_4^{2-}), atuam como aceptores finais de elétrons. Na fermentação, os compostos orgânicos atuam como aceptores finais de elétrons. Nas respirações aeróbia e anaeróbia, uma série de carreadores de elétrons, chamada de cadeia de transporte de elétrons, libera energia, que é utilizada pelo mecanismo de quimiosmose para sintetizar ATP. Independentemente de suas fontes de energia, todos os organismos utilizam reações de oxidação-redução similares para a transferência de elétrons e mecanismos semelhantes de utilização da energia liberada para a produção de ATP.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Resuma como a oxidação permite aos organismos obterem energia da glicose, do enxofre e da luz solar. **5-22**

Diversidade metabólica entre os organismos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-23 Categorizar os vários padrões nutricionais entre os organismos de acordo com a fonte de carbono e os mecanismos de catabolismo de carboidratos e de geração de ATP.

Estudamos em detalhes algumas das vias metabólicas que geram energia e que são utilizadas por animais e plantas, assim como por muitos microrganismos. Alguns micróbios conseguem se sustentar com substâncias inorgânicas utilizando vias que estão indisponíveis para plantas ou animais. Todos os organismos, incluindo os microrganismos, podem ser classificados metabolicamente de acordo com seus *padrões nutricionais* – sua fonte de energia e sua fonte de carbono.

ASM: bactérias e arqueias exibem uma extensa e, frequentemente, única diversidade metabólica.

Considerando primeiro a fonte de energia, em geral, podemos classificar os organismos como fototróficos ou quimiotróficos. Os **fototróficos** utilizam a luz como a sua principal fonte de energia, ao passo que os **quimiotróficos** dependem das reações de oxidação-redução de compostos orgânicos ou inorgânicos para a obtenção de energia. Como a sua principal fonte de carbono, os **autotróficos** (alimentação própria) utilizam o dióxido de carbono, e os **heterotróficos** (alimentação dependente de outros) requerem uma fonte de carbono orgânica. Os autotróficos também são chamados de *litotróficos* (consumidores de rochas), e os heterotróficos também são chamados de *organotróficos*.

Se combinarmos as fontes de energia e carbono, obteremos as seguintes classificações nutricionais para os organismos: *fotoautotróficos*, *foto-heterotróficos*, *quimioautotróficos* e *quimio-heterotróficos* (**Figura 5.28**). Quase todos os microrganismos de importância médica discutidos neste livro são quimio-heterotróficos. Em geral, organismos infecciosos catabolizam substratos obtidos do hospedeiro.

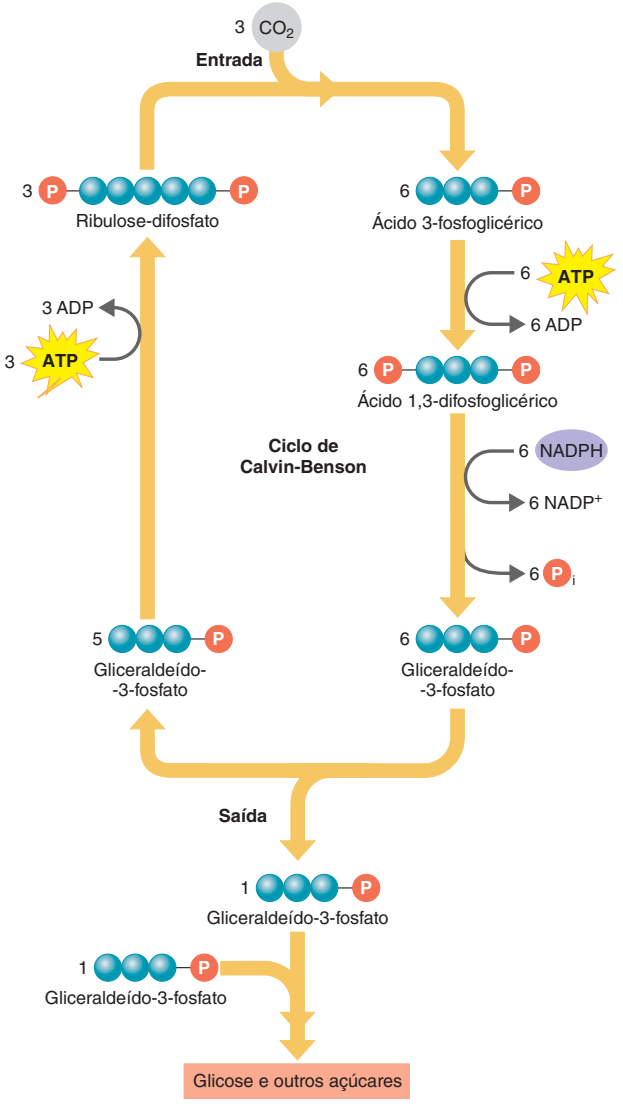


Figura 5.26 Uma versão simplificada do ciclo de Calvin-Benson. Este diagrama mostra três voltas do ciclo, nas quais três moléculas de CO_2 são fixadas e uma molécula de gliceraldeído-3-fosfato é produzida e deixa o ciclo. Duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato são necessárias para produzir uma molécula de glicose. Portanto, o ciclo deve girar seis vezes para cada molécula de glicose produzida, requerendo um gasto total de 6 moléculas de CO_2, 18 moléculas de ATP e 12 moléculas de NADPH. Uma versão mais detalhada desse ciclo é apresentada na Figura A.1, no Apêndice A.

P No ciclo de Calvin-Benson, qual molécula é utilizada na síntese de açúcares?

Fotoautotróficos

Os **fotoautotróficos** utilizam a luz como fonte de energia e o dióxido de carbono como sua fonte principal de carbono. Eles incluem bactérias fotossintéticas (bactérias verdes e púrpuras e cianobactérias), algas e plantas verdes. Nas reações fotossintéticas de cianobactérias, algas e plantas verdes, os átomos de hidrogênio da água são utilizados para reduzir o dióxido de carbono, e o oxigênio gasoso é liberado. Por produzir O_2, esse processo é, eventualmente, chamado de **oxigênico**.

Além das cianobactérias (ver Figura 11.13, p. 303), existem diversas outras famílias de procariotos fotossintéticos. Cada uma é classificada de acordo com sua via de redução de CO_2. Essas bactérias não podem utilizar H_2O para reduzir CO_2 e não podem realizar a fotossíntese na presença de oxigênio (elas precisam de um ambiente anaeróbio). Consequentemente, seu processo fotossintético não produz O_2 e é chamado de **anoxigênico**. Os fotoautotróficos anoxigênicos são as bactérias verdes e púrpuras. As **bactérias verdes**, como *Chlorobium*, utilizam enxofre (S), compostos sulfurosos (como o sulfeto de hidrogênio, H_2S), ou gás hidrogênio (H_2) para reduzir o dióxido de carbono e formar compostos orgânicos. Utilizando a energia da luz e as enzimas apropriadas, essas bactérias oxidam o sulfeto (S^{2-}) ou o enxofre (S) em sulfato (SO_4^{2-}), ou oxidam o gás hidrogênio em água (H_2O). As **bactérias púrpuras**, como *Chromatium*, também usam o enxofre, compostos sulfurosos ou gás hidrogênio para reduzir o dióxido de carbono. Elas se diferenciam das bactérias verdes por seu tipo de clorofila, local de armazenamento de enxofre e RNA ribossomal.

As clorofilas utilizadas por essas bactérias fotossintéticas são chamadas de *bacterioclorofilas*, e elas absorvem a luz em comprimentos de onda superiores àqueles absorvidos pela clorofila *a*. As bacterioclorofilas das bactérias verdes sulfurosas são encontradas em vesículas, chamadas de *clorossomos* (ou *vesículas de chlorobium*), subjacentes e ligadas à membrana plasmática. Nas bacté-

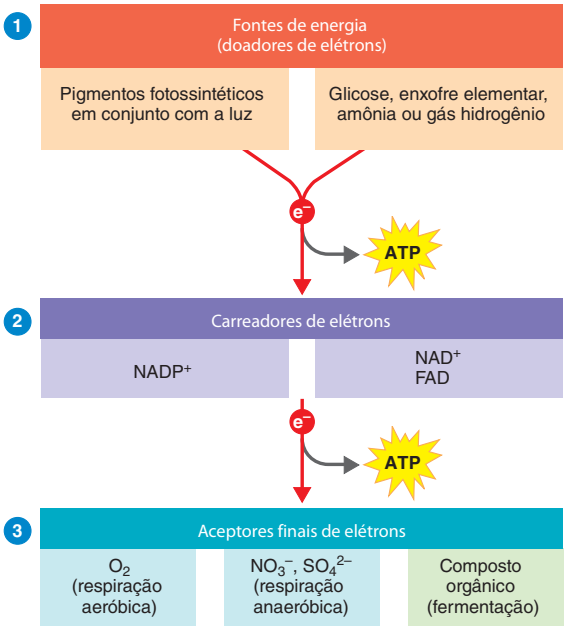


Figura 5.27 Requerimentos da produção de ATP. A produção de ATP requer 1 uma fonte de energia (doador de elétrons), 2 a transferência de elétrons a um carreador durante uma reação de oxidação-redução, 3 e a transferência de elétrons a um aceptor final.

P As reações produtoras de energia são oxidações ou reduções?

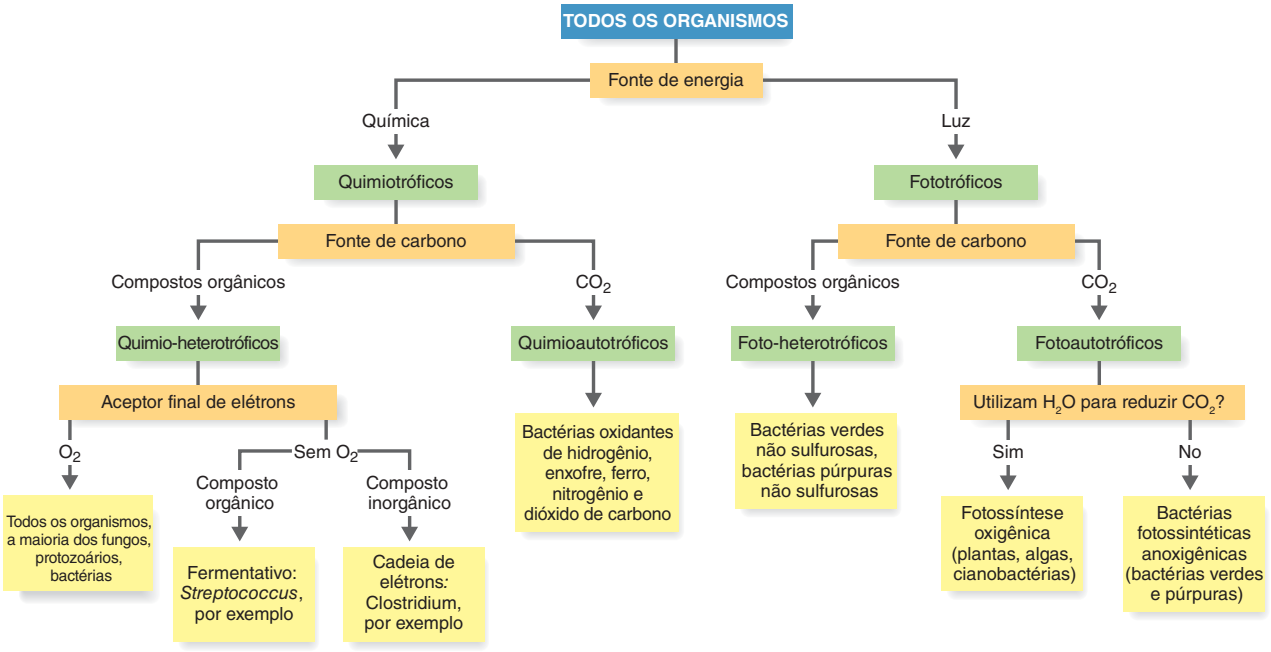


Figura 5.28 Uma classificação nutricional dos organismos.

P Qual a diferença básica entre quimiotróficos e fototróficos?

rias púrpuras sulfurosas, as bacterioclorofilas estão localizadas em invaginações da membrana plasmática (*cromatóforos*).

A **Tabela 5.6** resume várias características que distinguem a fotossíntese eucariótica da fotossíntese procariótica.

Foto-heterotróficos

Os **foto-heterotróficos** utilizam a luz como uma fonte de energia, mas não podem converter dióxido de carbono em açúcar; em vez disso, eles utilizam compostos orgânicos como alcoóis, ácidos graxos, outros ácidos orgânicos e carboidratos, como fontes de carbono. Os foto-heterotróficos são anoxigênicos. As **bactérias verdes não sulfurosas**, como *Chloroflexus*, e as **bactérias púrpuras não sulfurosas**, como *Rhodopseudomonas*, são foto-heterotróficas (ver também p. 304).

Quimioautotróficos

Os **quimioautotróficos** utilizam os elétrons provenientes dos compostos inorgânicos reduzidos como fonte de energia, e utilizam o CO_2 como principal fonte de carbono. Eles fixam o CO_2 no ciclo de Calvin-Benson (ver Figura 5.26). As fontes inorgânicas de energia desses organismos incluem o sulfeto de hidrogênio (H_2S) para *Beggiatoa*; enxofre elementar (S) para *Acidithiobacillus thiooxidans*; amônia (NH_3) para *Nitrosomonas*; íons nitrito (NO_2^-) para *Nitrobacter*; gás hidrogênio (H_2) para *Cupriavidus*; ferro ferroso (Fe^{2+}) para *Acidithiobacillus ferrooxidans* e monóxido de carbono (CO) para *Pseudomonas carboxydohydrogena*. A energia derivada da oxidação desses compostos inorgânicos acaba armazenada como ATP, que é produzido por fosforilação oxidativa.

Tabela 5.6 Comparação da fotossíntese em eucariotos e procariotos selecionados

Característica	Eucariotos	Procariotos		
	Algas, plantas	Cianobactérias	Bactérias verdes	Bactérias púrpura
Substância que reduz o CO_2	Átomos de H da H_2O	Átomos de H da H_2O	Enxofre, compostos sulfurosos, gás H_2	Enxofre, compostos sulfurosos, gás H_2
Produção de oxigênio	Oxigênica	Oxigênica (e anoxigênica)	Anoxigênica	Anoxigênica
Tipo de clorofila	Clorofila *a*	Clorofila *a*	Bacterioclorofila *a*	Bacterioclorofila *a* ou *b*
Sitio de fotossíntese	Cloroplasto com tilacoides	Tilacoides	Clorossomos	Cromatóforos
Ambiente	Aeróbio	Aeróbio (e anaeróbio)	Anaeróbio	Anaeróbio

FOCO CLÍNICO

Tuberculose humana – Dallas, Texas

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os técnicos de laboratório se perguntam quando identificam uma bactéria. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. Julia, menina de família latino-americana, de 12 meses de idade, é levada ao departamento de emergência de um hospital de Dallas, no Texas. Ela apresenta febre de 39°C, abdome distendido, dor abdominal e diarreia aquosa. Julia é admitida na ala pediátrica do hospital, enquanto aguarda os resultados dos testes laboratoriais e radiológicos.
   Os resultados dos testes sugerem tuberculose peritoneal (TB). Causada por uma de diversas espécies estritamente relacionadas do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, a TB é uma condição notificável nos Estados Unidos. A TB peritoneal é uma doença dos intestinos e da cavidade abdominal.
   Qual órgão normalmente está associado à tuberculose? Como alguém pode contrair TB peritoneal?
2. A TB pulmonar é contraída por inalação das bactérias; a ingestão das bactérias pode resultar em TB peritoneal. Uma laparoscopia revela a presença de nódulos na cavidade abdominal de Julia. Uma porção de um nódulo é removida por biópsia, sendo submetida à análise para a presença de bactérias acidorresistentes. Com base na presença dos nódulos abdominais, o médico de Julia inicia o tratamento antituberculose convencional. Esse tratamento de longo prazo pode durar mais de 12 meses.
   Qual é o próximo passo?
3. Os resultados de laboratório confirmam, de fato, a presença de bactérias acidorresistentes na cavidade abdominal de Julia. O laboratório precisa agora identificar a espécie de *Mycobacterium* em questão. A identificação da espécie do complexo *M. tuberculosis* é realizada por meio de testagem bioquímica em laboratórios de referência (**Figura A**). As bactérias devem ser cultivadas em meio de cultura. As micobactérias de crescimento lento podem levar mais de seis semanas para formar colônias.
   Após as colônias terem sido isoladas, qual é o passo seguinte?
4. Duas semanas mais tarde, os resultados dos testes de laboratório mostram que as bactérias são de crescimento lento. O teste da urease deve ser realizado de acordo com o esquema de identificação (**Figura B**).
   Qual é o resultado mostrado na Figura B?
5. Como o teste da urease foi positivo, foi realizado o teste de redução de nitrato. Ele mostra que a bactéria não produz a enzima nitrato redutase. O médico de Julia diz aos familiares da menina que a sua equipe está bem próxima de identificar o patógeno que está causando a doença.
   Qual é essa bactéria?

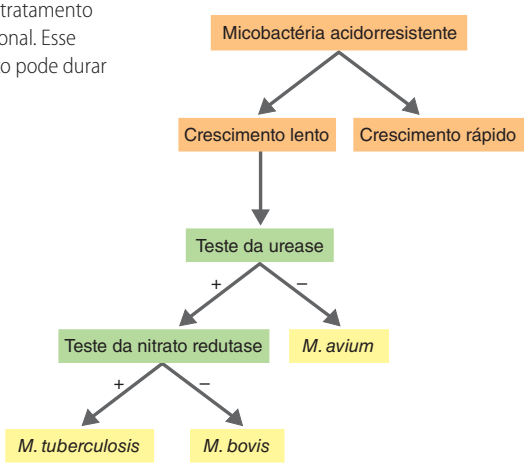


Figura A Um esquema de identificação para espécies selecionadas de micobactérias de crescimento lento.

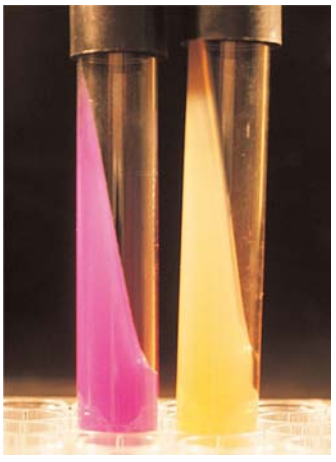


Figura 5.B Teste da urease. Em um teste positivo, a urease bacteriana hidrolisa a ureia, produzindo amônia. A amônia eleva o pH, e o indicador no meio se torna avermelhado.

6. *M. bovis* é um patógeno que infecta principalmente o gado. No entanto, os seres humanos podem se infectar pelo consumo de laticínios não pasteurizados ou pela inalação de aerossóis infecciosos provenientes do gado. A transmissão interpessoal ocorre apenas raramente. As características clínicas e patológicas da TB por *M. bovis* são indistinguíveis da TB por *M. tuberculosis*, porém, a identificação da bactéria é importante para a prevenção e para o tratamento. As crianças apresentam alto risco de infecção. Em um estudo, cerca da metade dos casos de TB pediátrica que apresentaram culturas positivas era causada por *M. bovis*.

   Infelizmente, Julia não se recuperou de sua doença. O seu sistema circulatório entrou em colapso e ela veio a óbito. A causa oficial da morte foi tuberculose peritoneal causada por *M. bovis*. Todos deveriam evitar o consumo de produtos derivados de leite de vaca não pasteurizado, o qual corre o risco de transmitir *M. bovis* caso seja importado de países onde a bactéria é comum no gado.

Fonte: adaptado de B. Müller et al., "Zoonotic Mycobacterium Bovis–Induced Tuberculosis in Humans," *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), junho 2013, http://dx.doi.org/10-3201/eid1906.120543.

Quimio-heterotróficos

Quando discutimos os fotoautotróficos, os foto-heterotróficos e os quimioautotróficos, é fácil classificar as fontes de energia e carbono, uma vez que elas ocorrem separadamente. No entanto, nos quimio-heterotróficos, a distinção não é clara, tendo em vista que as fontes de energia e carbono são geralmente o mesmo composto orgânico – glicose, por exemplo. Os **quimio-heterotróficos** utilizam especificamente os elétrons dos átomos de hidrogênio de compostos orgânicos como sua fonte de energia.

Os heterotróficos são mais bem classificados de acordo com sua fonte de moléculas orgânicas. Os **saprófitas** vivem na matéria orgânica morta, e os **parasitos** obtêm nutrientes de um hospedeiro vivo. A maioria das bactérias e todos os fungos, protozoários e animais são quimio-heterotróficos.

As bactérias e os fungos podem utilizar uma grande variedade de compostos orgânicos como fontes de carbono e energia. É por essa razão que eles podem viver em diversos ambientes. O conhecimento da diversidade microbiana é cientificamente interessante e economicamente importante. Em algumas situações, o crescimento microbiano é indesejável, como quando bactérias que degradam borracha destroem uma junta de vedação ou uma sola de sapato. Contudo, essas mesmas bactérias podem ser benéficas se elas decompõem produtos de borracha descartados, como pneus usados. *Rhodococcus erythropolis* é amplamente distribuída no solo e pode causar doença em seres humanos e outros animais. Contudo, esta espécie é capaz de substituir átomos de enxofre no petróleo por átomos de oxigênio. A remoção do enxofre do petróleo bruto é uma etapa importante no processo de refinamento deste material. O enxofre corrói equipamentos e tubulações, e contribui para a chuva ácida, poluição e para os problemas respiratórios em seres humanos relacionados à poluição. Uma empresa do Texas atualmente está utilizando *R. erythropolis* na produção de óleo combustível dessulfurizado.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quase todos os microrganismos de importância médica pertencem a qual dos quatro grupos mencionados anteriormente? **5-23**

* * *

A seguir, consideraremos como as células utilizam vias de ATP para a síntese de compostos orgânicos como carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos.

Vias metabólicas de uso de energia

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-24 Descrever os principais tipos de anabolismo e sua relação com o catabolismo.

Até agora, consideramos a produção de energia. Pela oxidação de moléculas orgânicas, organismos produzem energia por respiração aeróbia, respiração anaeróbia e fermentação. Grande parte dessa energia é liberada como calor. A oxidação metabólica completa da glicose em dióxido de carbono e água é considerada um processo muito eficiente, porém cerca de 45% da energia da glicose é perdida como calor. As células utilizam a energia remanescente, que está armazenada nas ligações do ATP de várias maneiras. Os micróbios utilizam o ATP para obterem energia para o transporte de substâncias através da membrana plasmática – processo chamado de transporte ativo. (ver o Capítulo 4, p. 90.) Os microrganismos utilizam também parte de sua energia para o movimento flagelar (também discutido no Capítulo 4). Grande parte do ATP, contudo, é utilizada na produção de novos componentes celulares. Essa produção é um processo contínuo nas células e, em geral, é mais rápida em células procarióticas do que em eucarióticas.

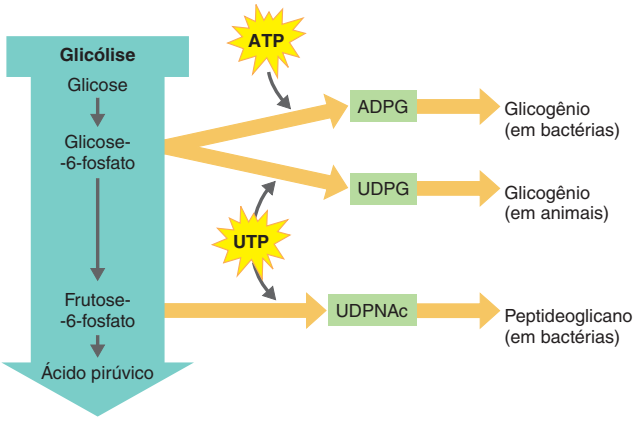


Figura 5.29 A biossíntese de polissacarídeos.

P Como os polissacarídeos são utilizados nas células?

Os autotróficos constroem seus compostos orgânicos por fixação do dióxido de carbono no ciclo de Calvin-Benson (ver Figura 5.26). Isso requer tanto energia (ATP) quanto elétrons (da oxidação de NADPH). Os heterotróficos, ao contrário, devem ter uma fonte rápida de compostos orgânicos para biossíntese – a produção de componentes celulares necessários, geralmente a partir de moléculas mais simples. As células utilizam esses compostos como fonte de carbono e como fonte de energia. A seguir, consideraremos a biossíntese de algumas classes representativas das moléculas biológicas: carboidratos, lipídeos, aminoácidos, purinas e pirimidinas. Ao fazê-lo, tenha em mente que as reações de síntese requerem uma entrada líquida de energia.

Biossíntese de polissacarídeos

Os microrganismos sintetizam açúcares e polissacarídeos. Os átomos de carbono requeridos para sintetizar glicose são derivados de intermediários produzidos durante processos como a glicólise e o ciclo de Krebs, assim como de lipídeos e aminoácidos. Após terem sintetizado glicose (ou outros açúcares simples), as bactérias podem agregá-la em polissacarídeos mais complexos, como o glicogênio. Para as bactérias transformarem glicose em glicogênio, as unidades de glicose devem ser fosforiladas e ligadas. O produto da fosforilação da glicose é a glicose-6-fosfato. Esse processo envolve gasto de energia, geralmente na forma de ATP. Para as bactérias sintetizarem glicogênio, uma molécula de ATP é adicionada à glicose-6-fosfato para

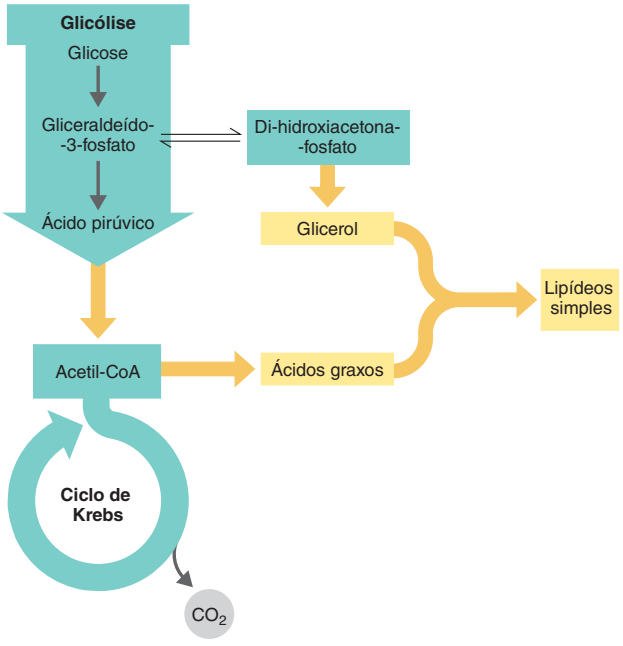


Figura 5.30 A biossíntese de lipídeos simples.

P Qual é a principal utilização dos lipídeos nas células?

formar a *adenosina-difosfoglicose* (*ADPG*) (**Figura 5.29**). Uma vez que a ADPG é sintetizada, ela é ligada a unidades similares para formar o glicogênio.

Utilizando um nucleotídeo chamado de uridina-trifosfato (UTP) como fonte de energia e glicose-6-fosfato, os animais sintetizam glicogênio (e muitos outros carboidratos) a partir de *uridina-fosfoglicose*, UDGP (ver Figura 5.29). Um composto relacionado à UDPG, chamado de *UDP-N-acetilglicosamina* (*UDPNAc*), é um material inicial importante na biossíntese de peptideoglicano, a substância que forma as paredes celulares bacterianas. A UDPNAc é formada a partir de frutose-6-fosfato, e a reação também utiliza UTP.

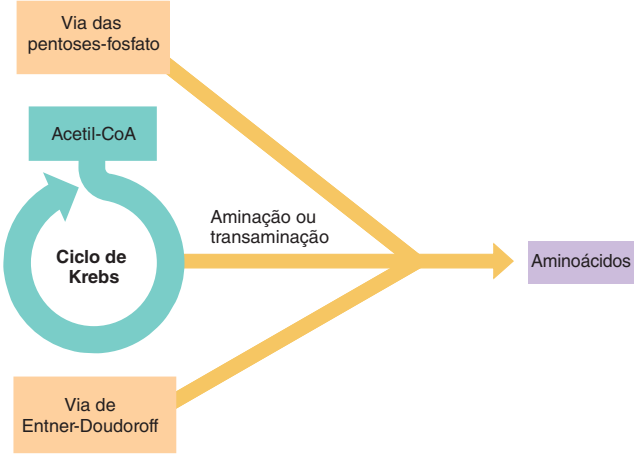
Biossíntese de lipídeos

Como os lipídeos variam consideravelmente em composição química, eles são sintetizados por diversas rotas. As células sintetizam gordura pela ligação de glicerol a ácidos graxos. A porção glicerol da gordura é derivada da di-hidroxiacetona-fosfato, um intermediário formado durante a glicólise. Os ácidos graxos, que são hidrocarbonetos de cadeia longa (hidrogênio ligado a um carbono), são formados quando dois fragmentos de carbono da acetil-CoA são sucessivamente adicionados um ao outro (**Figura 5.30**). Como ocorre na síntese de polissacarídeos, as unidades construtivas das gorduras e de outros lipídeos são ligadas por reações de síntese por desidratação que requerem energia, nem sempre na forma de ATP.

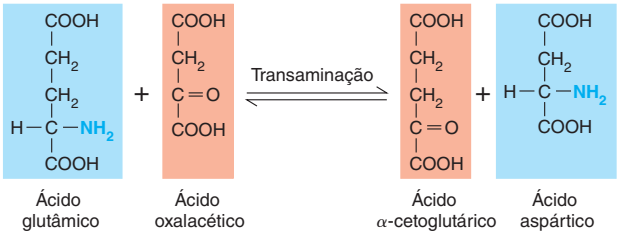
O principal papel dos lipídeos é servir como componentes estruturais das membranas biológicas, e a maioria dos lipídeos de membrana é fosfolipídeo. Um lipídeo de estrutura muito diferente, o colesterol, também é encontrado nas membranas citoplasmáticas das células eucarióticas. As ceras são lipídeos que são componentes importantes da parede celular de bactérias acidorresistentes. Outros lipídeos, como os carotenoides, fornecem os pigmentos vermelhos, alaranjados e amarelos de alguns microrganismos. Alguns lipídeos formam porções das moléculas de clorofila. Os lipídeos também funcionam como estoque de energia. Lembre-se que os produtos da quebra de lipídeos após oxidação biológica suprem o ciclo de Krebs.

Biossíntese de aminoácidos e proteínas

Os aminoácidos são requeridos para a síntese de proteínas. Alguns microrganismos, como *E. coli*, contêm as enzimas necessárias para usar material inicial, como glicose e sais inorgânicos, para a síntese de todos os aminoácidos de que precisam. Organismos com as enzimas necessárias podem sintetizar todos os aminoácidos direta ou indiretamente a partir de intermediários do metabolismo de carboidratos (**Figura 5.31a**). Outros microrganismos requerem que o ambiente forneça alguns aminoácidos pré-formados.



(a) Biossíntese de aminoácidos



(b) Processo de transaminação

Figura 5.31 A biossíntese de aminoácidos. (a) Vias de biossíntese de aminoácidos por aminação ou transaminação de intermediários do metabolismo de carboidratos a partir do ciclo de Krebs, da via da pentose-fosfato e da via de Entner-Doudoroff. **(b)** Transaminação, processo que produz novos aminoácidos utilizando os grupos amina de aminoácidos antigos. O ácido glutâmico e o ácido aspártico são aminoácidos; os outros dois componentes são intermediários do ciclo de Krebs.

P Qual é a função dos aminoácidos nas células?

Uma fonte importante de *precursores* (intermediários) utilizados para a síntese de aminoácidos é o ciclo de Krebs. A adição de um grupo amina ao ácido pirúvico ou a um ácido orgânico apropriado do ciclo de Krebs converte o ácido em um aminoácido. Esse processo é chamado de **aminação**. Se o grupo amina é oriundo de um aminoácido preexistente, o processo é chamado de **transaminação** (Figura 5.31b).

A maioria dos aminoácidos dentro das células é destinada a servir como bloco de construção para a síntese proteica. As proteínas têm papéis importantes na célula como enzimas, componentes estruturais e toxinas, citando apenas algumas utilizações. A ligação de aminoácidos para formar proteínas envolve a síntese por desidratação e requer energia na forma de ATP. O mecanismo de síntese de proteínas envolve genes e é discutido no Capítulo 8.

Biossíntese de purinas e pirimidinas

As moléculas informacionais do DNA e do RNA consistem em unidades repetidas, chamadas de *nucleotídeos*, cada uma dos quais consiste em uma purina ou pirimidina, uma pentose (açúcar de cinco carbonos) e um grupo fosfato. (ver Capítulo 2.) Os açúcares de cinco carbonos dos nucleotídeos são derivados da via da pentose-fosfato ou da via de Entner-Doudoroff. Alguns aminoácidos – ácido aspártico, glicina e glutamina – feitos a partir de intermediários produzidos durante a glicólise e no ciclo de Krebs participam da biossíntese de purinas e pirimidinas (**Figura 5.32**). Os átomos de carbono e nitrogênio derivados desses aminoácidos formam os anéis de purina e pirimidina, e a energia para a síntese é fornecida pelo ATP. O DNA contém todas as informações necessárias para determinar as estruturas e as funções específicas das células. Tanto o DNA quanto o RNA são requeridos para a síntese de proteínas. Além disso, nucleotídeos como ATP, NAD^+ e $NADP^+$ atuam na estimulação e na inibição da velocidade do metabolismo celular. A síntese de DNA e RNA a partir de nucleotídeos será discutida no Capítulo 8.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- De onde vêm os aminoácidos necessários para a síntese de proteínas? **5-24**

A integração do metabolismo

OBJETIVO DO APRENDIZADO

5-25 Definir *vias anfibólicas*.

Vimos que os processos metabólicos dos microrganismos produzem energia a partir de luz, compostos inorgânicos e compostos orgânicos. Também ocorrem reações nas quais a energia é utilizada para a biossíntese. Com tantos tipos de atividade, você pode imaginar que as reações anabólicas e catabólicas ocorrem independentemente umas das outras no espaço e no tempo. Na verdade, essas reações estão unidas por um grupo de intermediários comuns (identificados como intermediários essenciais na **Figura 5.33**). As reações anabólicas e catabólicas também compartilham algumas vias metabólicas, como o ciclo de Krebs. Por exemplo, as reações no ciclo de Krebs não somente participam da oxidação da glicose, como também produzem intermediários que podem ser convertidos em aminoácidos. As vias metabólicas que funcionam no anabolismo e no catabolismo são chamadas de **vias anfibólicas**, isto é, têm duas finalidades.

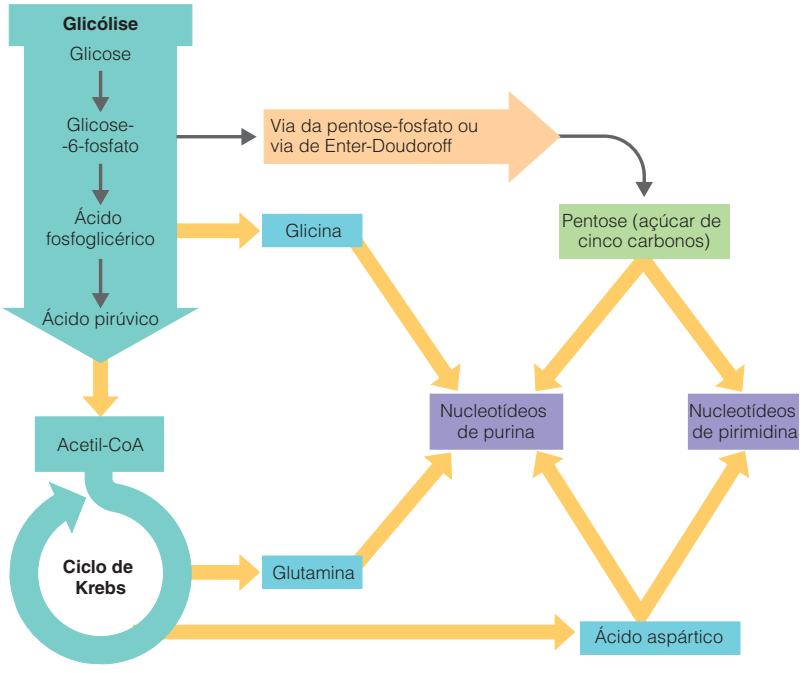


Figura 5.32 A biossíntese de nucleotídeos de purina e pirimidina.

P Quais são as funções dos nucleotídeos na célula?

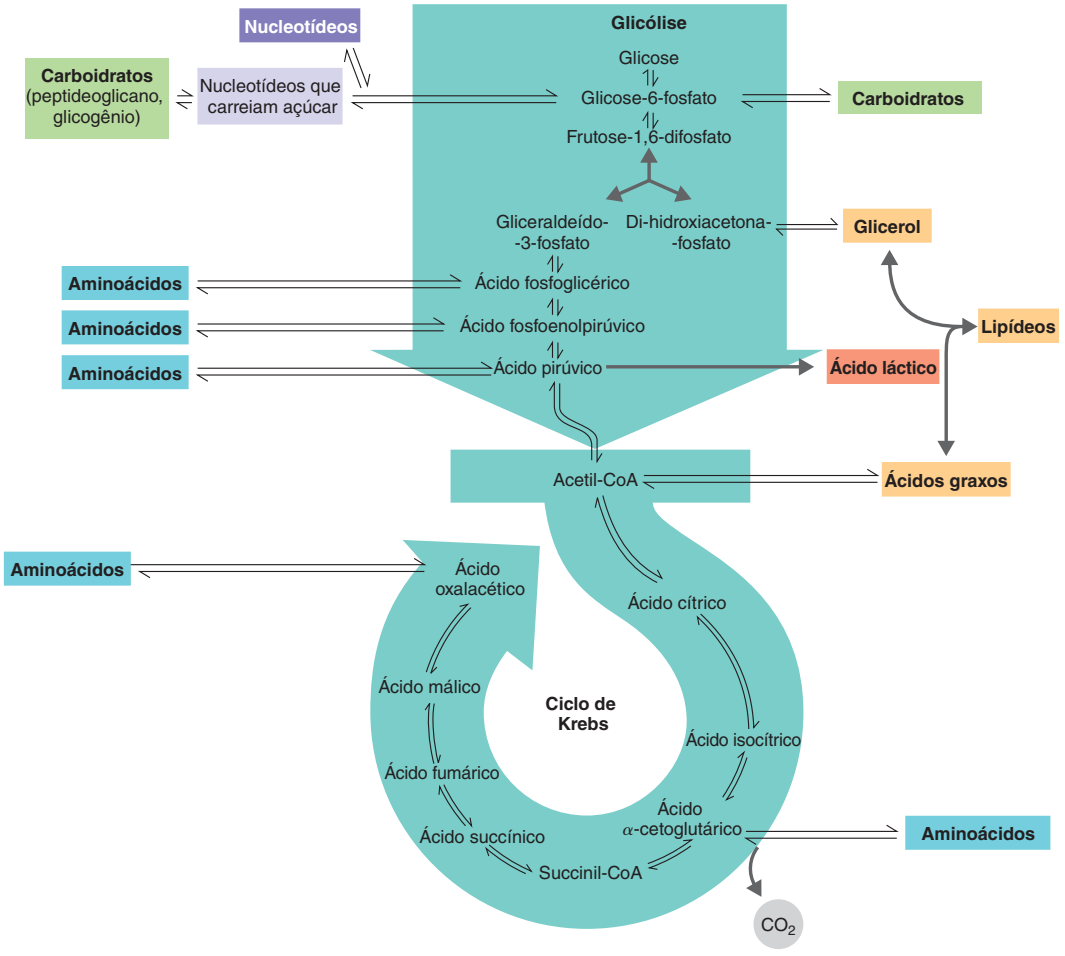


Figura 5.33 A integração do metabolismo. Os intermediários essenciais são mostrados. Embora não indicados na figura, os aminoácidos e a ribose são utilizados para a síntese de nucleotídeos de purina e pirimidina (ver Figura 5.32). As setas duplas indicam vias anfibólicas.

P Qual o propósito de uma via anfibólica?

As vias anfibólicas ligam as reações que levam à quebra e à síntese de carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos. Essas vias permitem que reações simultâneas ocorram, e o produto da quebra, formado em uma reação, é utilizado em outra reação para sintetizar um composto diferente e vice-versa. Como vários intermediários são comuns para as reações anabólicas e catabólicas, existem mecanismos que regulam as vias de síntese e degradação e permitem que essas reações ocorram simultaneamente. Um desses mecanismos envolve a utilização de diferentes coenzimas para vias opostas. Por exemplo, NAD^+ está envolvido em reações catabólicas, ao passo que $NADP^+$ está envolvido em reações anabólicas. As enzimas também podem coordenar as reações anabólicas e catabólicas acelerando ou inibindo as velocidades das reações bioquímicas.

Os estoques de energia de uma célula também podem afetar as velocidades das reações bioquímicas. Por exemplo, se ATP começa a se acumular, a inibição por retroalimentação de uma enzima desliga a glicólise; este controle auxilia na sincronização das velocidades da glicólise e do ciclo de Krebs. Assim, se o consumo de ácido cítrico aumenta, por causa de uma demanda maior por ATP ou porque vias anabólicas drenam os intermediários do ciclo do ácido cítrico, a glicólise acelera e atende a demanda.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Sintetize a integração das vias metabólicas utilizando a síntese de peptideoglicano como exemplo. **5-25**

Resumo para estudo

Reações catabólicas e anabólicas (pp. 110-111)

1. A soma de todas as reações químicas dentro de um organismo vivo é conhecida como metabolismo.
2. Catabolismo se refere às reações químicas que resultam na quebra de moléculas orgânicas complexas em substâncias mais simples. As reações catabólicas geralmente liberam energia.
3. Anabolismo se refere às reações químicas nas quais substâncias mais simples são combinadas para formar moléculas mais complexas. As reações anabólicas geralmente requerem energia.
4. A energia das reações catabólicas é utilizada para conduzir as reações anabólicas.
5. A energia para as reações químicas é armazenada em ATP.

Enzimas (pp. 111-117)

1. As enzimas são proteínas produzidas por células vivas, que catalisam reações químicas pela diminuição da energia de ativação.
2. As enzimas geralmente são proteínas globulares com configurações tridimensionais características.
3. As enzimas são eficientes, podem atuar a temperaturas relativamente baixas e são sujeitas a vários controles celulares.
4. Quando uma enzima e um substrato se combinam, o substrato é transformado e a enzima é recuperada.
5. As enzimas são caracterizadas pela especificidade, que é uma função dos seus sítios ativos.

Nomenclatura das enzimas (p. 113)

6. Os nomes das enzimas, em geral, terminam em *–ase*.
7. As seis classes de enzimas são definidas com base nos tipos de reações que elas catalisam.

Componentes das enzimas (pp. 113-114)

8. Em sua maioria, as enzimas são holoenzimas, consistindo em uma porção proteica (apoenzima) e uma porção não proteica (cofator).
9. O cofator pode ser um íon metálico (ferro, cobre, magnésio, manganês, zinco, cálcio ou cobalto) ou uma molécula orgânica complexa, denominada coenzima (NAD^+, $NADP^+$, FMN, FAD ou coenzima A).

Fatores que influenciam a atividade enzimática (pp. 114-116)

10. Em altas temperaturas, as enzimas sofrem desnaturação e perdem suas propriedades catalíticas; em baixas temperaturas, a velocidade da reação diminui.
11. O pH no qual a atividade enzimática é máxima é conhecido como pH ótimo.
12. A atividade enzimática aumenta à medida que a concentração do substrato se eleva, até as enzimas ficarem saturadas.
13. Os inibidores competitivos competem com o substrato normal pelo sítio ativo da enzima. Os inibidores não competitivos atuam em outra parte da apoenzima ou no cofator, diminuindo a capacidade da enzima de se combinar com o substrato normal.

Inibição por retroalimentação (pp. 116-117)

14. A inibição por retroalimentação ocorre quando o produto final de uma via metabólica inibe uma atividade enzimática quase no início da via.

Ribozimas (p. 117)

15. A ribozimas são moléculas de RNA enzimáticas envolvidas na síntese de proteínas.

Produção de energia (pp. 117-119)

Reações de oxidação-redução (pp. 117-118)

1. Oxidação é a remoção de um ou mais elétrons de um substrato. Prótons (H^+) são frequentemente removidos junto com os elétrons.
2. A redução de um substrato se refere ao ganho de um ou mais elétrons.
3. Cada vez que uma substância é oxidada, outra é simultaneamente reduzida.
4. NAD^+ é a forma oxidada; NADH é a forma reduzida.
5. A glicose é uma molécula reduzida; a energia é liberada durante a oxidação da glicose na célula.

Produção de ATP (pp. 118-119)

6. A energia liberada durante certas reações metabólicas pode ser captada para formar ATP a partir de ADP e P_i (fosfato). A adição de uma molécula de P_i é chamada de fosforilação.
7. Durante a fosforilação a nível de substrato, um P de alta energia de um intermediário do catabolismo é adicionado ao ATP.
8. Durante a fosforilação oxidativa, energia é liberada à medida que elétrons passam por uma série de aceptores de elétrons (uma cadeia de transporte de elétrons) e, por fim, ao O_2 ou outro composto inorgânico.
9. Durante a fotofosforilação, a energia da luz é captada pela clorofila, e elétrons passam por uma série de aceptores de elétrons. A transferência de elétrons libera a energia utilizada para a síntese de ATP.

Vias metabólicas de produção de energia (p. 119)

10. Uma série de reações químicas catalisadas enzimaticamente, chamada de vias metabólicas, armazena e libera energia em moléculas orgânicas.

Catabolismo de carboidratos (pp. 119-131)

1. A maior parte da energia celular é produzida pela oxidação de carboidratos.
2. Os dois tipos principais de catabolismo de carboidratos são a respiração, na qual um açúcar é completamente quebrado, e a fermentação, na qual o açúcar é parcialmente quebrado.

Glicólise (p. 121)

3. A via mais comum para a oxidação da glicose é a glicólise. O ácido pirúvico é o produto final.
4. Duas moléculas de ATP e duas de NADH são produzidas a partir de uma molécula de glicose.

Vias alternativas à glicólise (p. 121)

5. A via da pentose-fosfato é utilizada para metabolizar açúcares de cinco carbonos; um ATP e 12 moléculas de NADPH são produzidos a partir de uma molécula de glicose.
6. A via de Entner-Doudoroff gera um ATP e duas moléculas de NADPH a partir da oxidação de uma molécula de glicose.

Respiração celular (pp. 121-127)

7. Durante a respiração, moléculas orgânicas são oxidadas. A energia é gerada a partir da oxidação da cadeia de transporte de elétrons.
8. Na respiração aeróbia, o O_2 atua como aceptor final de elétrons.
9. Na respiração anaeróbia, o aceptor final de elétrons não é o O_2; os aceptores de elétrons da respiração anaeróbia incluem NO_3^-, SO_4^{2-} e CO_3^{2-}.
10. A descarboxilação do ácido pirúvico produz uma molécula de CO_2 e um grupo acetil.
11. Grupos acetil de dois carbonos são oxidados no ciclo de Krebs. Os elétrons são capturados por NAD^+ e FAD para a cadeia de transporte de elétrons.
12. A partir de uma molécula de glicose, a oxidação produz seis moléculas de NADH, duas moléculas de $FADH_2$ e duas moléculas de ATP.
13. A descarboxilação produz seis moléculas de CO_2.
14. NADH e $FADH_2$ carreiam elétrons para a cadeia de transporte de elétrons pelo NADH.
15. A cadeia de transporte de elétrons consiste em carreadores, incluindo flavoproteínas, citocromos e ubiquinonas.
16. Ao serem bombeados pela membrana, os prótons geram uma força próton-motiva enquanto os elétrons passam por uma série de aceptores ou carreadores.
17. A energia produzida a partir do movimento dos prótons para o outro lado da membrana é utilizada pela ATP sintase para produzir ATP de ADP e P_i.
18. Em eucariotos, os carreadores de elétrons estão localizados na membrana mitocondrial interna; em procariotos, os carreadores estão na membrana plasmática.
19. Nos procariotos aeróbios, 38 moléculas de ATP podem ser produzidas a partir da oxidação completa de uma molécula de glicose na glicólise, no ciclo de Krebs e na cadeia de transporte de elétrons.
20. Nos eucariotos, 36 moléculas de ATP são produzidas a partir da oxidação completa de uma molécula de glicose.
21. O rendimento total de ATP na respiração anaeróbia é menor do que na respiração aeróbia, uma vez que apenas parte do ciclo de Krebs atua em condições anaeróbias.

Fermentação (pp. 127-131)

22. A fermentação libera energia a partir de açúcares e outras moléculas orgânicas por oxidação.
23. O O_2 não é requerido na fermentação.
24. Duas moléculas de ATP são produzidas por fosforilação a nível de substrato.
25. Os elétrons removidos do substrato reduzem NAD^+.
26. O aceptor final de elétrons é uma molécula orgânica.
27. Na fermentação do ácido láctico, o ácido pirúvico é reduzido pela NADH a ácido láctico.
28. Na fermentação alcoólica, o acetaldeído é reduzido pela NADH para produzir etanol.
29. Fermentadores heteroláticos podem utilizar a via das pentoses-fosfato para produzir ácido láctico e etanol.

Catabolismo de lipídeos e de proteínas (p. 131)

1. As lipases hidrolisam os lipídeos em glicerol e ácidos graxos.
2. Os ácidos graxos e outros hidrocarbonetos são catabolizados por β-oxidação.
3. Os produtos catabólicos podem ser posteriormente quebrados na glicólise e no ciclo de Krebs.
4. Antes de poderem ser catabolizados, os aminoácidos devem ser convertidos em diversas substâncias que entram no ciclo de Krebs.
5. As reações de transaminação, descarboxilação e dessulfurização convertem os aminoácidos que serão catabolizados.

Testes bioquímicos e identificação bacteriana (pp. 131-133)

1. Bactérias e leveduras podem ser identificadas pela detecção da ação de suas enzimas.
2. Testes de fermentação são utilizados para determinar se um organismo pode fermentar um carboidrato para produzir ácido e gás.

Fotossíntese (pp. 133-135)

1. Fotossíntese é a conversão da energia luminosa do sol em energia química; a energia química é utilizada para a fixação de carbono.

As reações dependentes de luz: fotofosforilação (pp. 134-135)

2. A clorofila *a* é utilizada pelas plantas verdes, algas e cianobactérias.
3. Elétrons da clorofila passam por uma cadeia de transporte de elétrons, a partir da qual ATP é produzido por quimiosmose.
4. Os fotossistemas são constituídos de clorofila e outros pigmentos estocados nas membranas tilacoides.
5. Na fotofosforilação cíclica, os elétrons retornam para a clorofila.
6. Na fotofosforilação acíclica, os elétrons são utilizados para reduzir $NADP^+$. Os elétrons da H_2O ou do H_2S substituem aqueles perdidos pela clorofila.
7. Quando a H_2O é oxidada por plantas verdes, algas e cianobactérias, O_2 é produzido; quando o H_2S é oxidado por bactérias sulfurosas, grânulos de S^0 são produzidos.

As reações independentes de luz: o ciclo de Calvin-Benson (p. 135)

8. O CO_2 é utilizado na síntese de açúcares no ciclo de Calvin-Benson.

Um resumo dos mecanismos da produção de energia (pp. 135-136)

1. A luz do sol é convertida em energia química em reações de oxidação realizadas pelos fototróficos. Os quimiotróficos podem utilizar essa energia química.
2. Nas reações de oxidação-redução, a energia é derivada da transferência de elétrons.
3. Para produzir energia, a célula precisa de um doador de elétrons (orgânico ou inorgânico), um sistema de carreadores de elétrons e um aceptor final de elétrons (orgânico ou inorgânico).

Diversidade metabólica entre os organismos (pp. 136-140)

1. Os fotoautotróficos obtêm energia através da fotofosforilação e fixam carbono do CO_2 via ciclo de Calvin-Benson para sintetizar compostos orgânicos.
2. As cianobactérias são fototróficos oxigênicos. As bactérias verdes e as púrpuras são fototróficos anoxigênicos.
3. Os foto-heterotróficos utilizam a luz como fonte de energia e um composto orgânico como fonte de carbono e doador de elétrons.
4. Os quimioautotróficos utilizam compostos inorgânicos como fonte de energia e o dióxido de carbono como fonte de carbono.

5. Os quimio-heterotróficos utilizam moléculas orgânicas complexas como suas fontes de carbono e energia.

Vias metabólicas de uso de energia (pp. 140-142)

Biossíntese de polissacarídeos (pp. 140-141)

1. O glicogênio é formado a partir de ADPG.
2. UDPNAc é o material inicial para a biossíntese de peptideoglicano.

Biossíntese de lipídeos (p. 141)

3. Os lipídeos são sintetizados a partir de glicerol e ácidos graxos.
4. O glicerol é derivado da di-hidroxiacetona-fosfato, e os ácidos graxos são construídos a partir do acetil-CoA.

Biossíntese de aminoácidos e proteínas (pp. 141-142)

5. Os aminoácidos são requeridos para a síntese de proteínas.
6. Todos os aminoácidos podem ser sintetizados direta ou indiretamente a partir de intermediários do metabolismo de carboidratos, particularmente a partir do ciclo de Krebs.

Biossíntese de purinas e pirimidinas (p. 142)

7. Os açúcares que compõem os nucleotídeos são derivados da via da pentose-fosfato ou da via de Entner-Doudoroff.
8. Os átomos de carbono e nitrogênio de certos aminoácidos formam o esqueleto de purinas e pirimidinas.

A integração do metabolismo (p. 142-143)

1. As reações anabólicas e catabólicas são integradas por um grupo de intermediários comuns.
2. As vias metabólicas integradas são referidas como vias anfibólicas.

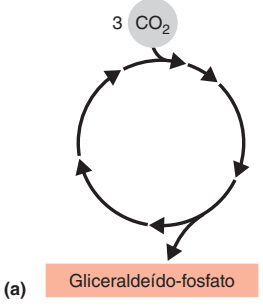
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

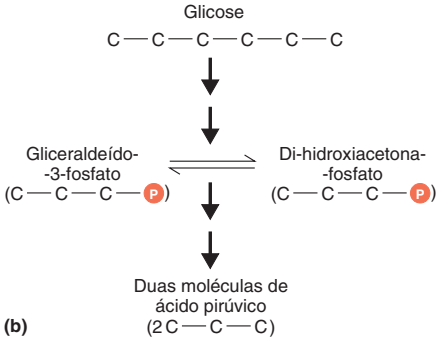
Conhecimento e compreensão

Revisão

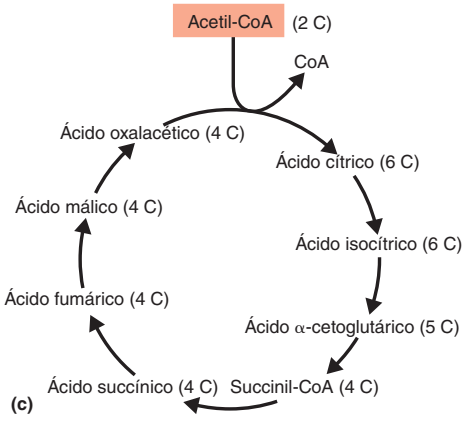
Utilize os diagramas a seguir (a), (b) e (c) para responder a questão 1.



(a)

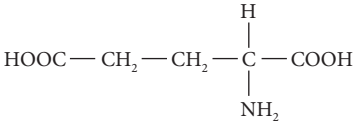


(b)



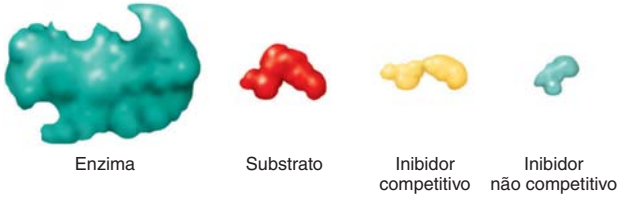
(c)

1. Nomeie as vias ilustradas nas partes (a), (b) e (c) da figura.
   a. Mostre onde o glicerol é catabolizado e onde os ácidos graxos são catabolizados.
   b. Mostre onde o ácido glutâmico (um aminoácido) é catabolizado.

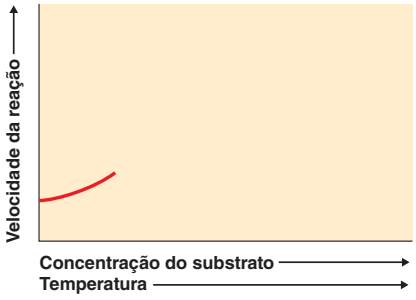


   c. Mostre como essas vias estão relacionadas.
   d. Onde o ATP é requerido nas vias a e b?
   e. Onde o CO_2 é liberado nas vias (b) e (c)?
   f. Mostre onde um hidrocarboneto de cadeia longa, como o petróleo, é catabolizado.
   g. Onde NADH (ou $FADH_2$ ou NADPH) é utilizada e produzida nessas vias?
   h. Identifique quatros locais onde as vias anabólicas e catabólicas estão integradas.

2. DESENHE Utilizando os diagramas a seguir, mostre:
   - **a.** onde o substrato se ligará?
   - **b.** onde o inibidor competitivo se ligará?
   - **c.** onde o inibidor não competitivo se ligará?
   - **d.** qual dos quatro elementos pode ser o inibidor na inibição por retroalimentação?
   - **e.** qual é o efeito das reações mostradas em (a), (b) e (c)?

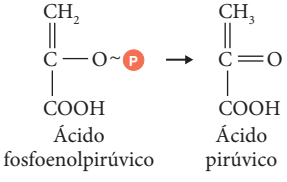


3. DESENHE Uma enzima e um substrato são combinados. A velocidade da reação inicia conforme mostrado no gráfico seguinte. Para completar o gráfico, mostre o efeito do aumento da concentração do substrato em uma concentração constante da enzima. Mostre o efeito do aumento da temperatura.



4. Defina *oxidação-redução,* e diferencie os termos a seguir:
   - **a.** respiração aeróbia e anaeróbia.
   - **b.** respiração e fermentação.
   - **c.** fotofosforilação cíclica e acíclica.

5. Há três mecanismos para a fosforilação de ADP para produzir ATP. Escreva o nome do mecanismo que descreve cada uma das reações na tabela seguinte.

ATP produzido por	Reação
a. _____	Um elétron, liberado a partir da clorofila pela luz, é passado por uma cadeia de transporte de elétrons.
b. _____	O citocromo *c* passa dois elétrons para o citocromo *a*.
c. _____	

6. Todas as reações bioquímicas produtoras de energia que ocorrem nas células, como a fotofosforilação e a glicólise, são reações _____.

7. Preencha na tabela seguinte a fonte de carbono e a fonte de energia para cada tipo de organismo.

Organismos	Fonte de carbono	Fonte de energia
Fotoautotrófico	a. _____	b. _____
Foto-heretotrófico	c. _____	d. _____
Quimioautotrófico	e. _____	f. _____
Quimio-heterotrófico	g. _____	h. _____

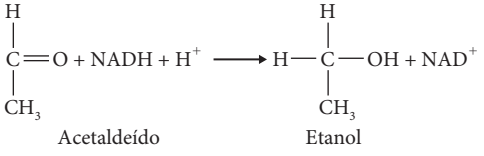
8. Escreva sua própria definição do mecanismo de quimiosmose para a produção de ATP. Na Figura 5.16, indique o seguinte utilizando a letra apropriada:
   - **a.** o lado ácido da membrana.
   - **b.** o lado com uma carga elétrica positiva.
   - **c.** energia potencial.
   - **d.** energia cinética.

9. Por que NADH deve ser reoxidada? Como isso ocorre em organismos que utilizam a respiração? E a fermentação?

10. NOMEIE Qual característica nutricional exibe um micróbio incolor que utiliza o ciclo de Calvin, o H_2 como doador de elétrons para a sua CTE e utiliza enxofre elementar como aceptor final de elétrons na CTE?

Múltipla escolha

1. Qual substância está sendo reduzida na reação seguinte?



   - **a.** Acetaldeído.
   - **b.** NADH.
   - **c.** Etanol.
   - **d.** NAD^+.

2. Qual das reações seguintes produz mais moléculas de ATP durante o metabolismo aeróbio?
   - **a.** Glicose → glicose-6-fosfato
   - **b.** Ácido fosfoenolpirúvico → ácido pirúvico
   - **c.** Glicose → ácido pirúvico
   - **d.** Acetil-CoA → $CO_2 + H_2O$
   - **e.** Ácido succínico → ácido fumárico

3. Qual dos seguintes processos *não* gera ATP?
   - **a.** Fotofosforilação.
   - **b.** Ciclo de Calvin-Benson.
   - **c.** Fosforilação oxidativa.
   - **d.** Fosforilação a nível de substrato.
   - **e.** Todas as alternativas acima geram ATP.

4. Qual dos seguintes compostos tem a maior quantidade de energia para uma célula?
   - **a.** CO_2
   - **b.** ATP
   - **c.** Glicose
   - **d.** O_2
   - **e.** Ácido láctico

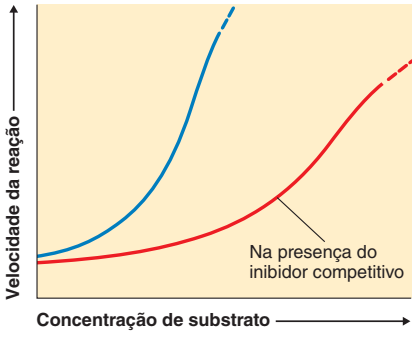
5. Qual das seguintes é a melhor definição do ciclo de Krebs?
   a. A oxidação do ácido pirúvico.
   b. Forma pela qual as células produzem CO_2.
   c. Uma série de reações nas quais NADH é produzida a partir da oxidação do ácido pirúvico.
   d. Um método de produção de ATP por fosforilação do ADP.
   e. Uma série de reações químicas nas quais o ATP é produzido a partir da oxidação do ácido pirúvico.
6. Qual das seguintes é a melhor definição de *respiração*?
   a. Uma sequência de moléculas carreadoras que possuem o O_2 como o aceptor final de elétrons.
   b. Uma sequência de moléculas carreadoras com uma molécula inorgânica como aceptor final de elétrons.
   c. Um método de produção de ATP.
   d. A oxidação completa da glicose em CO_2 e H_2O.
   e. Uma série de reações nas quais o ácido pirúvico é oxidado em CO_2 e H_2O.

Utilize as seguintes alternativas para responder as questões 7 a 10.
   a. *E. coli* crescendo em um caldo de glicose a 35°C com O_2 durante 5 dias.
   b. *E. coli* crescendo em um caldo de glicose a 35°C sem O_2 durante 5 dias.
   c. Ambos a e b.
   d. Nem a nem b.

7. Qual cultura produz mais ácido láctico?
8. Qual cultura produz mais ATP?
9. Qual cultura utiliza NAD^+?
10. Qual cultura utiliza mais glicose?

Análise

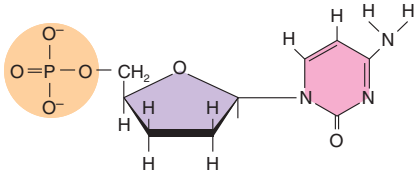
1. Explique por que, mesmo sob condições ideais, *Streptococcus* cresce lentamente?
2. O gráfico a seguir mostra a velocidade normal da reação de uma enzima e seu substrato (azul) e a velocidade quando há um excesso de inibidor competitivo (vermelho). Explique por que o gráfico aparece assim.



3. Compare e contraste catabolismo de carboidratos e produção de energia nas seguintes bactérias:
   a. *Pseudomonas*, um quimio-heterotrófico aeróbio.
   b. *Spirulina*, um fotoautotrófico oxigênico.
   c. *Ectothiorhodospira*, um fotoautotrófico anoxigênico.
4. Quanto ATP pode ser obtido da oxidação completa de uma molécula de glicose? E de uma molécula de gordura de manteiga contendo um glicerol e três cadeias de 12 carbonos?
5. O quimioautotrófico *Acidithiobacillus* pode obter energia a partir da oxidação do arsênico ($As^{3+} \rightarrow As^{5+}$). Como essa reação fornece energia? De que forma os seres humanos podem utilizar essa bactéria?

Aplicações clínicas e avaliação

1. *Haemophilus influenzae* requer hemina (fator X) para sintetizar citocromos e NAD^+ (fator V) a partir de outras células. Para que ele utiliza esses dois fatores de crescimento? Quais doenças *H. influenzae* causa?
2. O fármaco HIVID, também chamada de ddC, inibe a síntese de DNA. Ele é utilizado para tratar infecção pelo HIV e Aids. Compare a ilustração a seguir do ddC à estrutura dos nucleotídeos de DNA na Figura 2.16, na página 44. Como esse fármaco funciona?



3. A enzima bacteriana estreptoquinase é utilizada para digerir fibrina (coágulo sanguíneo) em pacientes com aterosclerose. Por que a injeção de estreptoquinase não provoca uma infecção estreptocócica? Como sabemos que a estreptoquinase irá digerir somente a fibrina, e não tecidos normais?

Na clínica

Como enfermeira(o) em uma clínica de cirurgia plástica, você instrui os pacientes no cuidado pós-cirúrgico de suas suturas. Você ensina os pacientes a lavarem as mãos antes de removerem os curativos, a lavar gentilmente o entorno do sítio cirúrgico com água e sabão e a limpar a ferida com peróxido de hidrogênio. Um dia, um paciente recorre a você, alertando que o peróxido de hidrogênio produziu bolhas ao entrar em contato com a ferida.

Dica: leia sobre catalase, na página 155.

6 Crescimento microbiano

Quando falamos em crescimento microbiano, estamos nos referindo ao *número* de células, não ao *tamanho* delas. Os microrganismos que "crescem" estão aumentando em número e se acumulando em *colônias* (grupos de células grandes o suficiente para serem visualizadas sem a utilização de um microscópio) de centenas ou milhares de células ou *populações* de bilhões de células. Apesar de cada célula individualmente ter a capacidade de dobrar de tamanho enquanto se desenvolve, essa mudança não é muito significativa em comparação com o aumento de tamanho observado durante o desenvolvimento das plantas e dos animais.

Muitas bactérias sobrevivem e crescem lentamente em ambientes pobres em nutrientes, formando biofilmes. As bactérias *Serratia marcescens*, mostradas na foto, podem formar biofilmes em cateteres urinários ou em lentes de contato. Os biofilmes são fontes frequentes de infecções associadas aos cuidados de saúde, como a descrita no Caso clínico.

As populações microbianas podem se tornar incrivelmente grandes em um período de tempo bem curto. Entendendo as condições necessárias para o crescimento microbiano, podemos determinar como controlar o crescimento dos microrganismos que causam as doenças e a deterioração de alimentos. Podemos, também, aprender a como estimular o crescimento de microrganismos benéficos e aqueles que queremos estudar.

Neste capítulo, examinaremos os fatores físicos e químicos para o crescimento microbiano, os vários tipos de meios de cultura, a divisão da célula bacteriana, as fases do crescimento microbiano e os métodos utilizados para determinar o crescimento microbiano.

***Serratia marcescens* em um biscoito. Este bacilo gram-negativo produz o pigmento prodigiosina, formando colônias vermelho-brilhantes quando as bactérias crescem em temperatura ambiente.**

Fatores necessários para o crescimento

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **6-1** Classificar os micróbios em cinco grupos com base em sua faixa de temperatura preferida.
- **6-2** Identificar como e por que o pH dos meios de cultura é controlado.
- **6-3** Explicar a importância da pressão osmótica para o crescimento microbiano.
- **6-4** Indicar uma utilização para cada um dos quatro elementos (carbono, nitrogênio, enxofre e fósforo) necessários em grandes quantidades para o crescimento microbiano.
- **6-5** Explicar como os micróbios são classificados com base em suas necessidades de oxigênio.
- **6-6** Identificar as maneiras pelas quais os aeróbios previnem os danos causados pelas formas tóxicas do oxigênio.

Caso clínico: brilhando no escuro

Reginald MacGruder, pesquisador do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em Atlanta, na Georgia, tem um mistério nas mãos. No início do ano, ele estava envolvido no *recall* de uma solução de heparina intravenosa que foi acusada de causar infecções sanguíneas por *Pseudomonas fluorescens* em pacientes de quatro Estados diferentes. Aparentemente, tudo estava sob controle, mas agora, três meses após o *recall*, 19 pacientes de dois outros Estados desenvolveram as mesmas infecções sanguíneas por *P. fluorescens*. Isso não faz sentido para o Dr. MacGruder; como essa infecção poderia estar reaparecendo tão cedo após o *recall*? Será que outro lote de heparina poderia estar contaminado?

O que é *P. fluorescens*? Leia mais para descobrir.

150 162 170 172

Os fatores necessários para o crescimento microbiano podem ser divididos em duas categorias principais: físicos e químicos. Os fatores físicos incluem temperatura, pH e pressão osmótica. Os fatores químicos incluem fontes de carbono, nitrogênio, enxofre, fósforo, oxigênio, elementos-traço e fatores orgânicos de crescimento.

ASM: a sobrevivência e o crescimento de qualquer microrganismo em um determinado ambiente dependem de suas características metabólicas.

Fatores físicos

Temperatura

A maioria dos microrganismos cresce bem nas temperaturas ideais para os seres humanos. Contudo, certas bactérias são capazes de crescer em extremos de temperatura que certamente impediriam a sobrevivência de quase todos os organismos eucarióticos.

Os microrganismos são classificados em três grupos principais, com base na faixa de temperatura que eles preferem: **psicrófilos** (micróbios que gostam de frio), **mesófilos** (micróbios que gostam de temperaturas moderadas) e **termófilos** (micróbios que gostam de calor). A maioria das bactérias cresce em uma faixa limitada de temperatura, e há somente 30°C de diferença entre as temperaturas máxima e mínima de crescimento. Elas crescem pouco nas temperaturas extremas, considerando sua faixa ideal.

Cada espécie bacteriana cresce a temperaturas mínima, ótima e máxima específicas. A **temperatura mínima de crescimento** é a menor temperatura na qual a espécie pode crescer. A **temperatura ótima de crescimento** é a temperatura na qual a espécie cresce melhor. A **temperatura máxima de crescimento** é a maior temperatura na qual o crescimento é possível. Representando graficamente a resposta de crescimento ao longo de um intervalo de temperatura, podemos observar que a temperatura ótima de crescimento se encontra geralmente próxima à parte superior da faixa; acima dessa temperatura, a velocidade de crescimento cai rapidamente (Figura 6.1). Isso ocorre provavelmente porque a temperatura elevada inativou os sistemas enzimáticos necessários da célula.

As faixas e as temperaturas máximas de crescimento que definem as bactérias como psicrófilas, mesófilas ou termófilas

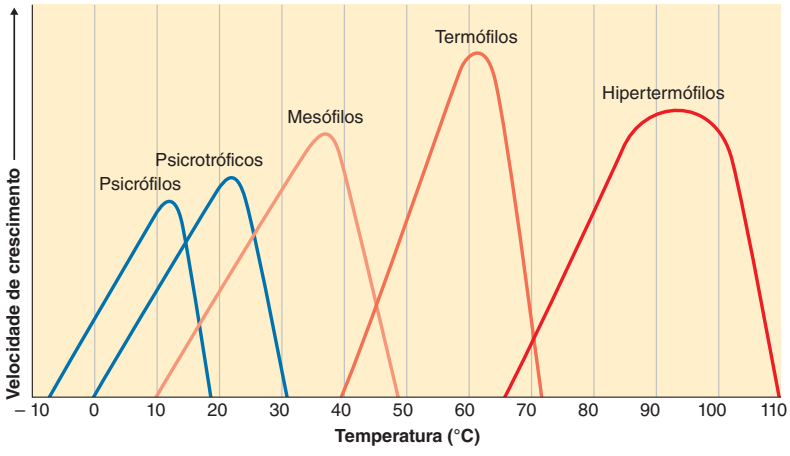


Figura 6.1 Velocidades de crescimento características de diferentes tipos de microrganismos em resposta à temperatura. O pico da curva representa o crescimento ótimo (reprodução mais rápida). Observe que a velocidade de crescimento decresce rápido para temperaturas apenas um pouco acima do ótimo. Nos extremos da faixa de temperatura, a velocidade de reprodução é muito menor que a velocidade na temperatura ótima.

P Por que é difícil definir *psicrófilos*, *mesófilos* e *termófilos*?

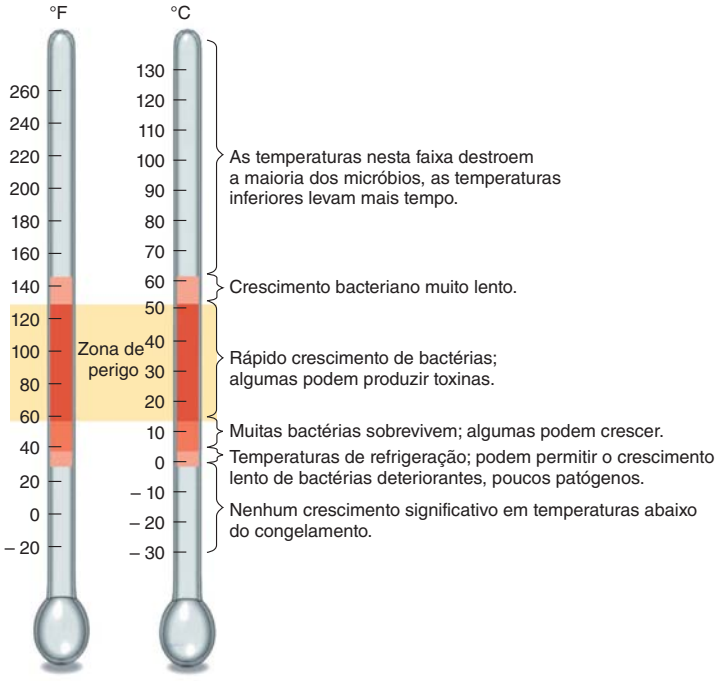


Figura 6.2 Temperaturas de preservação de alimentos. As baixas temperaturas reduzem as velocidades de reprodução microbiana, sendo esse o princípio básico da refrigeração. Sempre há alguma exceção para as respostas às temperaturas mostradas aqui; por exemplo, certas bactérias crescem bem em temperaturas elevadas que matariam a maioria das bactérias, e algumas podem, na verdade viver em temperaturas bem abaixo do nível de congelamento.

P Qual bactéria teoricamente teria mais probabilidade de crescer na temperatura de um refrigerador: um patógeno humano intestinal ou um patógeno de plantas transmissível pelo solo?

não estão determinadas de maneira rígida. Os psicrófilos, por exemplo, foram inicialmente considerados microrganismos capazes de crescer a 0°C. Contudo, existem dois grupos muito diferentes capazes de crescer nessa temperatura. Um grupo composto somente por psicrófilos pode crescer a 0°C, porém temperatura ótima de crescimento de aproximadamente 15°C. A maioria desses microrganismos é tão sensível a temperaturas mais altas que não poderá crescer mesmo em uma temperatura ambiente amena (25°C). Encontrados essencialmente nas profundezas dos oceanos ou em certas regiões polares, esses microrganismos raramente causam problemas na preservação de alimentos. O outro grupo que pode crescer a 0°C tem temperaturas ótimas de crescimento mais elevadas, geralmente de 20 a 30°C, e não pode crescer em temperaturas acima de 40°C. Os organismos desse tipo são mais comuns que os psicrófilos e são os mais prováveis de serem encontrados na deterioração de alimentos em baixa temperatura, pois crescem muito bem em temperaturas utilizadas em refrigeradores. Utilizaremos o termo **psicrotróficos**, preferido pelos microbiologistas de alimentos, para esse grupo de microrganismos deteriorantes.

A refrigeração é o método mais comum de preservação dos alimentos nos domicílios. Esse método tem como base o princípio de que as velocidades de reprodução microbiana decrescem em baixas temperaturas. Embora os microrganismos sobrevivam mesmo em temperaturas próximas do congelamento (podem apresentar dormência total), eles gradualmente diminuem seu número. Algumas espécies diminuem mais rapidamente do que outras. Os psicrotróficos, na verdade, não crescem bem em temperaturas baixas, exceto quando comparados com outros microrganismos; contudo, em determinado período, eles são capazes de deteriorar lentamente o alimento. Essa deterioração pode tomar a forma de micélio fúngico, limo na superfície do alimento ou alterações de sabor ou cor nos alimentos. A temperatura dentro de um refrigerador bem ajustado retardará muito o crescimento da maioria dos organismos deteriorantes, impedindo totalmente o crescimento da maior parte das bactérias patogênicas. A **Figura 6.2** ilustra a importância das temperaturas baixas para impedir o crescimento de organismos deteriorantes e patogênicos. Quando grandes porções de alimentos precisam ser refrigeradas, é importante recordar que uma grande quantidade de comida quente resfria em uma velocidade relativamente baixa (**Figura 6.3**).

Os mesófilos, com temperatura ótima de crescimento de 25 a 40°C, são os microrganismos mais comuns. Os organismos que se adaptaram a viver dentro dos corpos de animais geralmente têm uma temperatura ótima próxima daquela de seus hospedeiros. A temperatura ótima para a maioria das bactérias patogênicas é de cerca de 37°C, e as es-

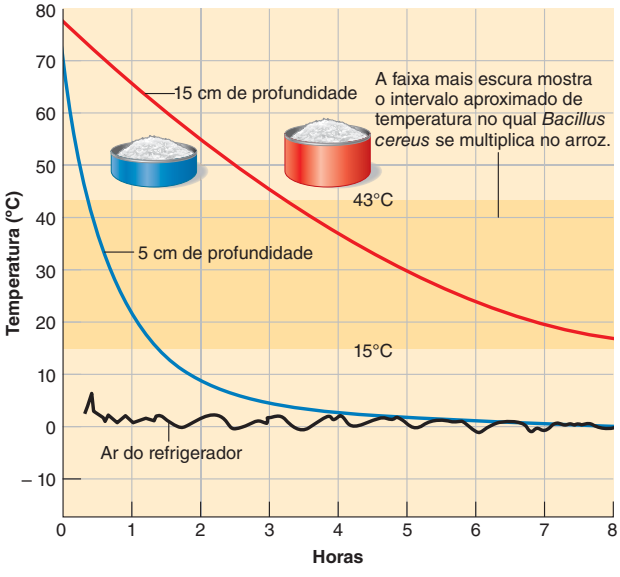
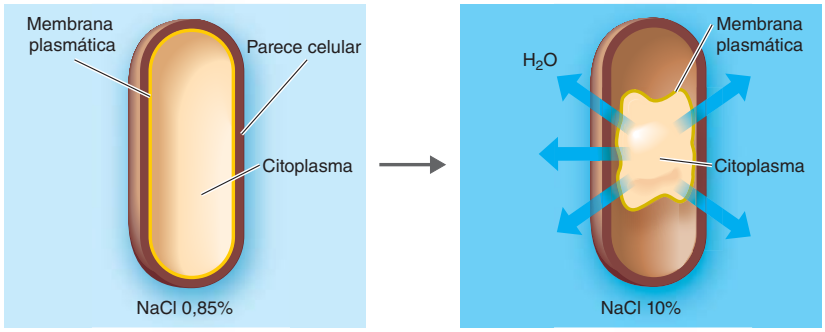


Figura 6.3 Efeito da quantidade de alimento em relação à velocidade de resfriamento e sua probabilidade de deterioração em um refrigerador. Observe, neste exemplo, que a panela de arroz com profundidade de 5 cm resfriou abaixo da faixa de temperatura de incubação de *Bacillus cereus* em cerca de 1 hora, ao passo que a panela de arroz com profundidade de 15 cm permaneceu nessa faixa de temperatura durante cerca de 5 horas.

P Considerando-se uma panela rasa e um pote fundo com o mesmo volume, qual vai resfriar mais rápido? Por quê?



(a) Célula em solução isotônica. Nestas condições, a concentração de soluto na célula é equivalente à concentração de soluto do cloreto de sódio 0,85% (NaCl).

(b) Célula plasmolisada em solução hipertônica. Se a concentração dos solutos, como o NaCl, for maior no meio circundante do que no interior da célula (o meio é hipertônico), a água tende a deixar a célula. O crescimento da célula é inibido.

Figura 6.4 Plasmólise.

P Por que a pressão osmótica é um fator importante no crescimento microbiano?

tufas para culturas clínicas, em geral, são ajustadas nessa temperatura. Os mesófilos incluem a maioria dos organismos deteriorantes e patogênicos.

Os termófilos são microrganismos capazes de crescer em temperaturas altas. Muitos desses organismos têm uma temperatura ótima de crescimento de 50 a 60°C, aproximadamente a temperatura da água que sai das torneiras de água quente. Essas temperaturas também podem ser encontradas no solo exposto ao sol e em águas termais, como as fontes termais. De maneira extraordinária, muitos termófilos não conseguem crescer em temperaturas abaixo de 45°C. Os endósporos formados por bactérias termófilas são anormalmente resistentes à temperatura e podem sobreviver ao tratamento térmico convencional aplicado aos alimentos enlatados. Embora temperaturas elevadas de estocagem possam causar a germinação e o crescimento desses endósporos, levando à deterioração do alimento, essas bactérias termófilas não são consideradas um problema de saúde pública. Os termófilos são importantes em pilhas de compostagem orgânica (ver Figura 27.8, p. 779), nas quais a temperatura pode alcançar rapidamente 50 a 60°C.

Alguns microrganismos membros das arqueias (p. 4) têm uma temperatura ótima de crescimento de 80°C ou mais. Esses organismos são chamados de **hipertermófilos**, ou, em alguns casos, **termófilos extremos**. A maioria desses organismos vive em fontes termais associadas à atividade vulcânica; o enxofre normalmente é importante na sua atividade metabólica. A temperatura mais alta conhecida para crescimento bacteriano e replicação é de cerca de 121°C perto de respiradouros hidrotermais abissais. Ver quadro Aplicações da microbiologia "A vida no extremo". A enorme pressão nas profundezas dos oceanos evita que a água ferva mesmo em temperaturas bem acima de 100°C.

pH

Lembre-se de nossa discussão, no Capítulo 2 (pp. 33-34), de que o pH refere-se à acidez ou alcalinidade de uma solução. A maioria das bactérias cresce melhor em uma faixa estreita de pH próxima da neutralidade, entre pH 6,5 e 7,5. Poucas bactérias crescem em pH ácido abaixo de 4. Por essa razão, muitos alimentos, como o chucrute, os picles e muitos queijos, são protegidos da deterioração pelos ácidos produzidos pela fermentação bacteriana. Todavia, algumas bactérias, chamadas de **acidófilas**, são extraordinariamente tolerantes à acidez. Um tipo de bactéria quimioautotrófica, encontrada na água de drenagem das minas de carvão e que oxida enxofre para formar ácido sulfúrico, pode sobreviver em pH 1. Os fungos e as leveduras crescem em uma faixa maior de pH que as bactérias, mas o pH ótimo dos fungos e das leveduras geralmente é menor que o bacteriano, entre pH 5 e 6. A alcalinidade também inibe o crescimento microbiano, mas raramente é utilizada para preservar os alimentos.

Quando bactérias são cultivadas no laboratório, elas com frequência produzem ácidos que, algumas vezes, interferem com o seu próprio crescimento. Para neutralizar os ácidos e manter o pH apropriado, tampões químicos são incluídos no meio de cultura. As peptonas e os aminoácidos atuam como tampões em alguns meios, e muitos meios também contêm sais de fosfato. Os sais de fosfato têm a vantagem de exibir o seu efeito de tampão na faixa de pH de crescimento da maioria das bactérias. Também não são tóxicos; de fato, eles fornecem fósforo, um nutriente essencial.

Pressão osmótica

Os microrganismos obtêm a maioria dos seus nutrientes em solução da água presente no seu meio ambiente. Portanto, eles requerem água para seu crescimento, sendo que sua composição é de 80 a 90% de água. Pressões osmóticas elevadas têm como efeito remover a água necessária para a célula. Quando uma célula microbiana está em uma solução cuja concentração de solutos é mais elevada que dentro da célula (ambiente *hipertônico*), a água atravessa a membrana celular para o meio com a concentração mais elevada de soluto. (Ver a discussão sobre osmose no Capítulo 4, pp. 88-89, e na Figura 4.18 os três tipos de soluções ambientais que uma célula pode encontrar.) Essa perda osmótica de água causa **plasmólise**, ou o encolhimento do citoplasma da célula (**Figura 6.4**).

O crescimento da célula é inibido à medida que a membrana plasmática se afasta da parede celular. Portanto, a adição

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

A vida no extremo

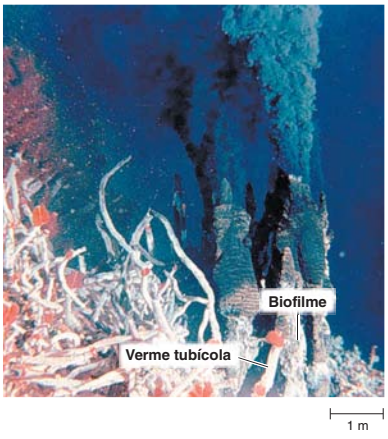
Até os seres humanos explorarem as profundezas do soalho oceânico, os cientistas acreditavam que apenas algumas formas de vida poderiam sobreviver neste ambiente altamente pressurizado, completamente escuro e pobre em oxigênio. Em 1977, *Alvin*, o submersível de águas profundas, levou dois cientistas a 2.600 metros abaixo da superfície, na fenda de Galápagos (cerca de 350 km a nordeste das Ilhas Galápagos). Lá, em meio à vasta extensão de rochas basálticas estéreis, os cientistas encontram, inesperadamente, oásis ricos em vida. A água superaquecida que estava por baixo do soalho oceânico estava ascendendo através de fraturas na crosta terrestre, chamadas de fendas. Eles descobriram que tapetes bacterianos estavam crescendo nas laterais dessas fendas, onde a temperatura excede os 100°C (ver figura).

Ecossistema das fendas hidrotermais

A vida na superfície dos oceanos de todo o mundo depende dos organismos fotossintéticos, como plantas e algas, os quais utilizam a energia solar para fixar dióxido de carbono (CO_2) para a produção de carboidratos. Nas profundezas do soalho oceânico, onde a luz não penetra, a fotossíntese não é possível. Os cientistas descobriram que os produtores primários do fundo oceânico são as bactérias quimioautotróficas. Utilizando a energia química do sulfeto de hidrogênio (H_2S) como fonte de energia para fixar CO_2, os quimioautotróficos criam um ambiente que sustenta formas de vida superiores. As fendas hidrotermais presentes no soalho oceânico fornecem o H_2S e o CO_2.

Novos produtos das fendas hidrotermais

Fungos e bactérias terrestres tiveram um grande impacto no desenvolvimento da biotecnologia. As fendas hidrotermais são a próxima fronteira a ser transposta na busca por novos produtos. Em 2010, um peptídeo produzido por *Thermovibrio ammonificans* demonstrou induzir apoptose (morte celular) e, assim, uma potencial atividade anticancerígena. Pesquisadores estão cultivando *Pyrococcus furiosus* para a produção de combustíveis alternativos, gás hidrogênio e butanol. As DNA-polimerases (enzimas que sintetizam DNA) isoladas de duas arqueias que vivem próximas a fendas hidrotermais estão sendo utilizadas na reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*), técnica usada para a produção de múltiplas cópias de DNA. Na PCR, DNA de fita simples é produzido pelo aquecimento de um fragmento cromossômico a 98°C e o resfriamento do mesmo, de forma que a DNA-polimerase possa fazer a cópia de cada fita. As DNA-polimerases de *Thermococcus litoralis*, chamadas de *VentR*, e de *Pyrococcus*, chamadas de *Deep VentR*, não são desnaturadas a 98°C. Essas enzimas podem ser utilizadas em termocicladores automáticos, em ciclos repetidos de aquecimento e resfriamento, que permitem que múltiplas cópias de DNA sejam fabricadas rápida e facilmente.



Um biofilme microbiano branco é visível nesta fenda hidrotermal. Vermes tubícolas gigantes também são visíveis. A água está sendo emitida pelo soalho oceânico em temperaturas superiores a 100°C.

de sais (ou outros solutos) em uma solução e o aumento resultante na pressão osmótica podem ser utilizados para preservar alimentos. Peixe salgado, mel e leite condensado são preservados por esse mecanismo; as concentrações elevadas de sal ou açúcar removem a água de qualquer célula microbiana presente e, consequentemente, impedem seu crescimento. Esses efeitos da pressão osmótica estão aproximadamente relacionados ao *número* de moléculas dissolvidas e íons em um volume de solução.

Alguns organismos, chamados de **halófilos extremos**, se adaptaram tão bem às altas concentrações de sais, que eles, de fato, necessitam dos sais para o seu crescimento. Nesse caso, eles podem ser chamados de **halófilos obrigatórios**. Os organismos de águas salinas, como o Mar Morto, requerem frequentemente cerca de 30% de sal, e a alça de inoculação (equipamento usado no laboratório para manipulação de bactérias) utilizada para transferência deve primeiramente ser mergulhada em uma solução saturada de sal. Os **halófilos facultativos** são mais comuns e não requerem altas concentrações de sais, mas são capazes de crescerem em concentrações salinas de até 2%, uma concentração que inibe o crescimento de muitos outros organismos. Algumas espécies de halófilos facultativos podem tolerar até mesmo 15% de sal.

A maioria dos microrganismos, contudo, deve ser cultivada em meio constituído quase que apenas de água. Por exemplo, a concentração de ágar (polissacarídeo complexo isolado de uma alga marinha), utilizada para solidificar os meios de cultura microbianos, normalmente é de aproximadamente 1,5%. Se concentrações bem mais altas são utilizadas, a pressão osmótica aumentada pode inibir o crescimento de algumas bactérias.

Se a pressão osmótica é anormalmente baixa (o ambiente é *hipotônico*) – como na água destilada, por exemplo –, a água tende a entrar na célula, em vez de sair. Alguns microrganismos que têm uma parede celular relativamente frágil podem ser lisados com esse tratamento.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os hipertermófilos que crescem em temperaturas acima de 100°C parecem ser limitados às profundezas oceânicas? **6-1**
- Além de controlar a acidez, qual é a vantagem de utilizar sais de fosfato como tampões em meios de cultura? **6-2**
- Por que as civilizações primitivas podem ter utilizado técnicas de preservação de alimentos que dependem da pressão osmótica? **6-3**

Fatores químicos

Carbono

Além da água, um dos fatores mais importantes para o crescimento microbiano é o carbono. O carbono é o esqueleto estrutural da matéria viva; é necessário para todos os compostos orgânicos que constituem uma célula viva. Metade do peso seco de uma típica célula bacteriana é composta de carbono. Os quimio-heterotróficos obtêm a maior parte do seu carbono de sua fonte de energia – materiais orgânicos, como proteínas, carboidratos e lipídeos. Os quimioautotróficos e os fotoautotróficos derivam seu carbono do dióxido de carbono.

Nitrogênio, enxofre e fósforo

Além do carbono, os microrganismos necessitam de outros elementos para sintetizar material celular. Por exemplo, a síntese de proteínas requer quantidades consideráveis de nitrogênio e enxofre. A síntese de DNA e RNA também requer nitrogênio e algum fósforo, assim como para a síntese de ATP, a molécula responsável pelo armazenamento e pela transferência de energia dentro da célula. O nitrogênio constitui cerca de 14% do peso seco da célula bacteriana, e o enxofre e o fósforo juntos constituem aproximadamente 4%.

Os organismos utilizam o nitrogênio essencialmente para formar o grupo amino dos aminoácidos das proteínas. Muitas bactérias obtêm esses compostos da decomposição de material contendo proteína e reincorporando os aminoácidos em novas proteínas sintetizadas e outros compostos nitrogenados. Outras bactérias utilizam o nitrogênio dos íons amônio (NH_4^+), que já estão na forma reduzida e, em geral, são encontrados no material celular orgânico. Outras bactérias são capazes de derivar o nitrogênio dos nitratos (compostos que se dissociam para produzir o íon nitrato NO_3^- em solução).

Algumas bactérias importantes, incluindo muitas das cianobactérias fotossintéticas (p. 137), utilizam o nitrogênio gasoso (N_2) diretamente da atmosfera. Esse processo é chamado de **fixação de nitrogênio**. Alguns organismos que podem utilizar esse método são de vida livre, a maioria no solo, mas outros vivem cooperativamente em simbiose com as raízes de leguminosas, como trevo, soja, alfafa, feijões e ervilhas. O nitrogênio fixado na simbiose é utilizado tanto pela planta quanto pelas bactérias (ver Capítulo 27).

O enxofre é utilizado para sintetizar os aminoácidos contendo enxofre e vitaminas, como a tiamina e a biotina. Fontes naturais importantes de enxofre incluem o íon sulfato (SO_4^{2-}), o sulfeto de hidrogênio e os aminoácidos que contêm enxofre.

O fósforo é essencial para a síntese dos ácidos nucleicos e dos fosfolipídeos das membranas celulares. Entre outros lugares, ele é encontrado também nas ligações de energia do ATP. Uma fonte de fósforo é o íon fosfato (PO_4^{3-}). Potássio, magnésio e cálcio também são elementos que os microrganismos requerem, frequentemente como cofatores para as reações enzimáticas (ver Capítulo 5, pp. 113-114).

Elementos-traço

Os microrganismos requerem quantidades muito pequenas de outros elementos minerais, como ferro, cobre, molibdênio e zinco, os quais são chamados de **elementos-traço**. A maioria é essencial às funções de certas enzimas, geralmente como cofatores. Embora esses elementos algumas vezes sejam adicionados ao meio de cultivo laboratorial, costumam estar naturalmente presentes na água de torneira e em outros componentes dos meios de cultivo. Mesmo que a água destilada contenha quantidades adequadas de minerais-traço, o uso da água de torneira algumas vezes é recomendado para confirmar que esses minerais estão presentes nos meios de cultura.

Oxigênio

Estamos acostumados a pensar no oxigênio molecular (O_2) como elemento necessário à vida, mas em algumas circunstâncias esse elemento pode se tornar um gás venenoso. Houve pouco oxigênio molecular na atmosfera durante a maior parte da história da Terra – na verdade, é possível que a vida não tivesse surgido se houvesse oxigênio. Contudo, muitas formas comuns de vida têm sistemas metabólicos que requerem oxigênio para a respiração aeróbia. Os átomos de hidrogênio que foram removidos dos compostos orgânicos se combinam com o oxigênio para formar água, como mostrado na Figura 5.14 (p. 125). Esse processo fornece uma grande quantidade de energia e ao mesmo tempo neutraliza um gás potencialmente tóxico – uma solução realmente genial.

Os microrganismos que utilizam o oxigênio molecular (aeróbios) produzem mais energia a partir dos nutrientes que os microrganismos que não utilizam o oxigênio (anaeróbios). Os organismos que precisam do oxigênio para viver são chamados de **aeróbios obrigatórios** (**Tabela 6.1a**).

Os aeróbios obrigatórios estão em desvantagem, uma vez que o oxigênio é pouco solúvel na água de seu ambiente. Por isso, muitas das bactérias aeróbias têm desenvolvido, ou mantido, a capacidade de continuar a crescer na ausência do oxigênio. Esses organismos são chamados de **anaeróbios facultativos** (Tabela 6.1b). Em outras palavras, os anaeróbios facultativos podem utilizar o oxigênio quando ele está presente, mas são capazes de continuar a crescer utilizando a fermentação ou a respiração anaeróbia quando o oxigênio não está disponível. Contudo, a sua eficácia em produzir energia é reduzida na ausência do oxigênio. Um exemplo de anaeróbio facultativo é a familiar *Escherichia coli*, encontrada no trato intestinal de seres humanos. Muitas leveduras também são anaeróbios facultativos. Muitos micróbios são capazes de substituir outros aceptores de elétrons, como íons nitrato, pelo oxigênio, algo que os seres humanos não são capazes de fazer. (Ver discussão sobre respiração anaeróbia no Capítulo 5, p. 126.)

Os **anaeróbios obrigatórios** (Tabela 6.1c) são bactérias incapazes de utilizar o oxigênio molecular nas reações de produção de energia. De fato, isso é prejudicial para muitos deles. O gênero *Clostridium*, o qual contém espécies que causam o tétano e o botulismo, é o exemplo mais conhecido. Essas bactérias utilizam os átomos de oxigênio presentes nos materiais celulares; esses átomos geralmente são obtidos da água.

Para entender como os organismos podem ser danificados pelo oxigênio, é necessária uma breve discussão sobre as formas tóxicas do oxigênio:

Tabela 6.1 **O efeito do oxigênio no crescimento de vários tipos de bactérias**

	a. Aeróbios obrigatórios	b. Anaeróbios facultativos	c. Anaeróbios obrigatórios	d. Anaeróbios aerotolerantes	e. Microaerófilos
Efeito do oxigênio no crescimento	Somente crescimento aeróbio; o oxigênio é requerido.	Crescimento aeróbio e anaeróbio; crescimento maior na presença de oxigênio.	Apenas crescimento anaeróbio; o crescimento cessa na presença de oxigênio.	Apenas crescimento anaeróbio; o crescimento continua na presença de oxigênio.	Crescimento somente aeróbio; oxigênio requerido em baixa concentração.
Crescimento bacteriano em tubo com meio de cultura sólido					
Explicações para os padrões de crescimento	Crescimento somente onde altas concentrações de oxigênio estão difundidas no meio.	Crescimento ocorre preferencialmente onde mais oxigênio está presente, embora possa ocorrer em toda extensão do tubo.	Crescimento somente onde não há oxigênio.	Crescimento homogêneo ao longo da extensão do tubo; o oxigênio não tem efeito.	Crescimento onde há uma baixa concentração de oxigênio difundido no meio.
Explicações para os efeitos do oxigênio	A presença das enzimas catalase e superóxido dismutase (SOD) permite que as formas tóxicas do oxigênio sejam neutralizadas; pode utilizar oxigênio.	A presença das enzimas catalase e SOD permite que as formas tóxicas do oxigênio sejam neutralizadas; pode utilizar oxigênio.	Ausência das enzimas que neutralizam as formas tóxicas do oxigênio; não tolera oxigênio.	A presença de uma enzima, SOD, permite que as formas tóxicas do oxigênio sejam parcialmente neutralizadas; tolera oxigênio.	Produção de quantidades letais de formas tóxicas do oxigênio se expostos ao oxigênio atmosférico normal.

1. O **oxigênio singleto** ($^1O_2^-$) é o oxigênio molecular normal (O_2) que foi induzido a um estado de alta energia, sendo extremamente reativo.
2. Os **radicais superóxidos** ($O2^-$), ou **ânions superóxidos**, são formados em pequenas quantidades durante a respiração normal dos organismos que utilizam o oxigênio como aceptor final de elétrons, formando água. Na presença do oxigênio, os anaeróbios obrigatórios também parecem formar alguns radicais superóxidos, que, de tão tóxicos para os componentes celulares, exigem que todos os organismos que tentam crescer na presença do oxigênio atmosférico produzam uma enzima, a **superóxido dismutase** (**SOD**), para neutralizá-los. Sua toxicidade é causada por sua grande instabilidade, que provoca a retirada de elétrons das moléculas vizinhas, que se tornam radicais, produzindo um efeito de remoção de elétrons em cascata. Os aeróbios, os anaeróbios facultativos crescendo aerobiamente e os anaeróbios aerotolerantes (discutidos em breve) produzem SOD, com a qual eles convertem o radical superóxido em oxigênio molecular (O_2) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2):

$$O_2^- + O_2^- + 2\,H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

3. O peróxido de hidrogênio produzido nesta reação contém o **ânion peróxido** O_2^{2-} e também é tóxico. Esse é o princípio ativo dos agentes antimicrobianos peróxido de hidrogênio e peróxido de benzoíla. (Ver Capítulo 7, p. 194.) Como o peróxido de hidrogênio produzido durante a respiração aeróbia normal é tóxico, os microrganismos desenvolveram enzimas para a sua neutralização. A mais familiar dessas enzimas é a **catalase**, que o converte em água e oxigênio:

$$2\,H_2O_2 \longrightarrow 2\,H_2O + O_2$$

A catalase é facilmente detectada por sua ação no peróxido de hidrogênio. Quando uma gota de peróxido de hidrogênio é adicionada a uma colônia de células bacterianas, produzindo catalase, bolhas de oxigênio são liberadas. Quando se coloca uma gota de peróxido de hidrogênio em um ferimento, observa-se que as células de tecido humano também produzem catalase. A outra enzima que quebra o peróxido de hidrogênio é a **peroxidase**, que difere da catalase no fato de que a sua reação não produz oxigênio:

$$H_2O_2 + 2\,H^+ \longrightarrow 2\,H_2O$$

Outra forma importante de oxigênio reativo é o **ozônio** (**O_3**) (discutido na p. 194).

4. O **radical hidroxila** (OH·) é outra forma intermediária de oxigênio e provavelmente a mais reativa. Ele é formado

no citoplasma celular por radiação ionizante. A maioria da respiração aeróbia produz traços de radicais hidroxila, mas são transitórios.

Essas formas tóxicas do oxigênio são um componente essencial de uma das mais importantes defesas do corpo contra os patógenos, a fagocitose (ver p. 450 e a Figura 16.7). No fagolissossomo da célula fagocítica, os patógenos ingeridos são mortos pela exposição ao oxigênio singleto, aos radicais superóxidos, aos ânions peróxidos do peróxido de hidrogênio, e aos radicais hidroxila e outros compostos oxidativos relacionados.

Os anaeróbios obrigatórios geralmente não produzem nem superóxido dismutase nem catalase. Como as condições aeróbias provavelmente conduzem a um acúmulo de radicais superóxidos no citoplasma, os anaeróbios obrigatórios são extremamente sensíveis ao oxigênio.

Os **anaeróbios aerotolerantes** (Tabela 6.1d) não podem utilizar o oxigênio para o seu crescimento, porém toleram bem a sua presença. Na superfície de um meio sólido, eles crescerão sem a utilização das técnicas especiais (discutidas posteriormente) requeridas pelos anaeróbios obrigatórios. Muitas das bactérias aerotolerantes fermentam de modo característico os carboidratos em ácido láctico. À medida que o ácido láctico se acumula, ele inibe o crescimento dos competidores aeróbios e estabelece um nicho ecológico favorável aos produtores de ácido láctico. Um exemplo comum de anaeróbios aerotolerantes produtores de ácido láctico são os lactobacilos utilizados na produção de muitos alimentos ácidos fermentados, como picles e queijo. No laboratório, eles são manuseados e cultivados da mesma forma que outras bactérias, mas não utilizam o oxigênio do ar. Essas bactérias podem tolerar o oxigênio porque possuem uma SOD ou um sistema equivalente que neutraliza as formas tóxicas do oxigênio, discutidas anteriormente.

Algumas bactérias são **microaerófilas** (Tabela 6.1e). São aeróbias e requerem oxigênio. Contudo, crescem somente em concentrações de oxigênio inferiores às do ar. Em um tubo-teste de meio nutritivo sólido, essas bactérias crescem apenas no fundo, onde somente pequenas quantidades de oxigênio difundiram-se no meio; não crescem perto da superfície rica em oxigênio, nem abaixo da faixa estreita de oxigênio adequado. Essa tolerância limitada provavelmente é devida a sua sensibilidade aos radicais superóxidos e peróxidos que são produzidos em concentrações letais sob condições ricas em oxigênio.

Fatores de crescimento orgânicos

Os compostos orgânicos essenciais incapazes de serem sintetizados por um organismo são conhecidos como **fatores de crescimento orgânico**; eles precisam ser obtidos diretamente do ambiente. Um grupo de fatores orgânicos de crescimento para os seres humanos é o das vitaminas. A maioria das vitaminas funciona como coenzimas, os cofatores orgânicos requeridos por certas enzimas para seu funcionamento. Muitas bactérias podem sintetizar suas próprias vitaminas e não dependem de fontes externas. Contudo, algumas bactérias não têm as enzimas necessárias para a síntese de certas vitaminas, que são para elas fatores orgânicos de crescimento. Outros desses fatores requeridos por certas bactérias são aminoácidos, purinas e pirimidinas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Se células bacterianas recebem uma fonte de enxofre contendo enxofre radioativo (^{35}S) em seus meios de cultura, em que moléculas o ^{35}S poderia ser encontrado nas células? **6-4**
- Como se poderia determinar se um micróbio é um anaeróbio estrito? **6-5**
- O oxigênio está tão difundido no ambiente que seria muito difícil para um microrganismo evitar sempre o contato físico com ele. Qual é, portanto, a maneira mais óbvia para o microrganismo evitar danos? **6-6**

Biofilmes

OBJETIVO DO APRENDIZADO

6-7 Descrever a formação de biofilmes e seu potencial para causar infecção.

Na natureza, os microrganismos raramente vivem em colônias isoladas de uma única espécie, como vemos em placas de cultura no laboratório. Eles normalmente vivem em comunidades chamadas de **biofilmes**, os quais são uma camada fina e viscosa envolvendo bactérias que se aderem a uma superfície. Esse fato só foi comprovado após o desenvolvimento da microscopia confocal (ver p. 58), que permitiu a visualização dessa estrutura tridimensional dos biofilmes. Um biofilme também pode ser considerado um *hidrogel*, polímero complexo contendo muitas vezes o seu peso seco em água. Uma comunicação química entre as células, ou *quorum sensing*, permite às bactérias coordenarem sua atividade e se agruparem em comunidades que fornecem benefícios não muito diferentes daqueles de organismos multicelulares (ver quadro no Capítulo 3, p. 54). Portanto, os biofilmes não são somente camadas limosas bacterianas, mas sistemas biológicos; as bactérias são organizadas em uma comunidade funcional coordenada. Os biofilmes geralmente são fixados em superfícies, como uma pedra em um lago, um dente humano (placa; ver Figura 25.3, p. 710) ou uma membrana mucosa. Essa comunidade pode ser de uma única espécie ou de grupos diversos de microrganismos. Os biofilmes também podem ter outras formas. Em fluxos de correntes rápidas, o biofilme pode tomar a forma de serpentinas filamentosas. Na comunidade de um biofilme, as bactérias são capazes de compartilhar nutrientes e são protegidas de fatores danosos do ambiente, como a dessecação, os antibióticos e o sistema imune corporal. A íntima proximidade dos microrganismos dentro de um biofilme também pode apresentar a vantagem de facilitar a transferência de informação genética, por exemplo, por conjugação.

ASM: a maioria das bactérias na natureza vive em comunidades de biofilmes.

Um biofilme geralmente começa a se formar quando uma bactéria de vida livre (*planctônica*) se fixa em uma superfície. (Ver Figura 1.8, p. 15.) Se essa bactéria crescesse em uma monocamada uniformemente fina, esta ficaria superlotada, os nutrientes não ficariam disponíveis na parte mais profunda e resíduos tóxicos se acumulariam. Os microrganis-

mos nas comunidades de biofilme algumas vezes evitam esses problemas, formando estruturas em forma de pilares (**Figura 6.5**) com canais entre eles, pelos quais a água pode introduzir nutrientes e retirar resíduos. Isso constitui um sistema circulatório primitivo. Microrganismos individuais e agregados de limo, por fim, deixam o biofilme e movem-se para um novo local, para onde o biofilme vai se estender. Em geral, esse biofilme é constituído por uma camada superficial de cerca de 10 μm de espessura, com pilares que se estendem até 200 μm acima dela.

Os microrganismos nos biofilmes podem trabalhar em cooperação para desenvolver tarefas complexas. Por exemplo, o sistema digestório dos animais ruminantes, como o gado, requer muitas espécies diferentes de microrganismos para quebrar a celulose. Os microrganismos no sistema digestório dos ruminantes estão localizados essencialmente em comunidades de biofilmes. Os biofilmes também são elementos essenciais para o funcionamento adequado dos sistemas de tratamento de resíduos, discutidos no Capítulo 27. Contudo, eles também podem ser um problema em canos e tubulações, onde seu acúmulo impede a circulação.

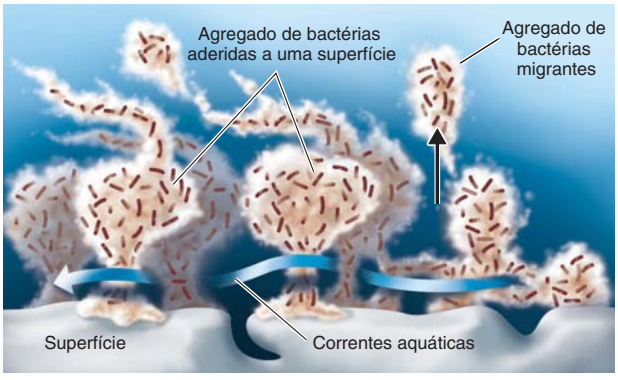
Os biofilmes são um importante fator para a saúde humana. Por exemplo, os microrganismos em um biofilme provavelmente são 1.000 vezes mais resistentes aos microbicidas. Especialistas do Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos (CDC) estimam que 70% das infecções bacterianas humanas envolvem biofilmes. A maioria das infecções associadas aos cuidados de saúde está provavelmente relacionada à presença de biofilmes em cateteres médicos (ver Figura 1.8, p. 15, e a Figura 21.3, p. 582). De fato, os biofilmes se formam em quase todos os dispositivos médicos de demora, incluindo as válvulas mecânicas cardíacas. Os biofilmes, que podem incluir aqueles formados por fungos, como *Candida*, são encontrados em muitas situações de doença, como as infecções relacionadas ao uso de lentes de contato, cáries dentárias (ver p. 709) e infecções por bactérias do gênero *Pseudomonas* (ver p. 296).

Uma abordagem para prevenir a formação de biofilmes é a aplicação de antimicrobianos sobre as superfícies nas quais os biofilmes podem se formar (ver p. 54). Como os sinais químicos que permitem o *quorum sensing* são essenciais para a formação de biofilmes, pesquisas estão sendo realizadas para esclarecer a composição desses sinais e, talvez, os bloquear. Outra abordagem envolve a descoberta de que a lactoferrina (ver p. 461), que é abundante em muitas secreções humanas, pode inibir a formação de biofilme. A lactoferrina fixa o ferro, particularmente nas pseudomônadas responsáveis pelos biofilmes da fibrose cística, a causa da patologia dessa doença hereditária. A falta de ferro inibe a mobilidade superficial, importante para a agregação das bactérias nos biofilmes.

A maioria dos métodos laboratoriais na microbiologia atual utiliza organismos cultivados no seu modo planctônico. Contudo, os microbiologistas acreditam que o foco das pesquisas com microrganismos será a relação de vida entre eles, e isso será considerado também na pesquisa industrial e médica.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique uma razão pela qual os patógenos encontram uma vantagem em formar biofilmes. **6-7**



As correntes aquáticas se movem, como mostrado pela seta azul, entre os pilares de limo formados pelo crescimento de bactérias aderidas a superfícies sólidas. Isso permite um acesso a nutrientes e uma remoção eficiente de produtos residuais bacterianos. Bactérias individuais formadoras de limo ou bactérias em agregados de limo se separam e se movem para novos locais.

Figura 6.5 Biofilmes.

P Por que a prevenção da formação de biofilmes é importante em um ambiente de cuidados da saúde?

Meio de cultura

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **6-8** Diferenciar os meios quimicamente definido e complexo.
- **6-9** Justificar a utilização dos seguintes itens: técnicas anaeróbias, células hospedeiras vivas, jarras com velas, meios seletivos e diferenciais e meio de enriquecimento.
- **6-10** Diferenciar os níveis de biossegurança 1, 2, 3 e 4.

O material nutriente preparado para o crescimento de microrganismos em laboratório é chamado de **meio de cultura**. Algumas bactérias podem crescer bem em qualquer meio de cultura; outras requerem meios especiais, e outras ainda não podem crescer em qualquer dos meios não vivos até agora desenvolvidos. Os microrganismos que são introduzidos em um meio de cultura para dar início ao crescimento são chamados de **inóculo**. Os micróbios que crescem e se multiplicam no interior ou sobre um meio de cultura são chamados de **cultura**.

Digamos que se queira cultivar um determinado microrganismo, talvez os micróbios de uma amostra clínica em específico. Quais critérios o meio de cultura deve preencher? Primeiro, ele deve conter os nutrientes adequados para o microrganismo específico que queremos cultivar. Deve conter também uma quantidade de água suficiente, pH apropriado e um nível conveniente de oxigênio, ou talvez nenhum. O meio deve ser **estéril** – isto é, inicialmente não deve conter microrganismos vivos – dessa forma, a cultura conterá apenas os microrganismos (e sua descendência) que foram introduzidos. Por fim, a cultura em crescimento deve ser incubada em temperatura apropriada.

Uma grande variedade de meios está disponível para o crescimento de microrganismos em laboratório. A maioria

Tabela 6.2 Meio quimicamente definido para o crescimento de um quimio-heterotrófico típico, como *Escherichia coli*

Componentes	Quantidades
Glicose	5 g
Fosfato de amônio, monobásico ($NH_4H_2PO_4$)	1 g
Cloreto de sódio (NaCl)	5 g
Sulfato de magnésio ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$)	0,2 g
Fosfato de potássio, dibásico (K_2HPO_4)	1 g
Água	1 litro

desses meios, que estão comercialmente disponíveis, tem componentes pré-misturados e requer somente a adição de água e a esterilização. Meios são constantemente desenvolvidos ou atualizados para utilização no isolamento e na identificação de bactérias que são de interesse para os pesquisadores em campos como a microbiologia de alimentos, de água e a microbiologia clínica.

Quando se deseja o crescimento das bactérias em meio sólido, um agente solidificante, como o ágar, é adicionado ao meio. O **ágar**, polissacarídeo complexo derivado de uma alga marinha, tem sido muito utilizado como espessante em alimentos, como gelatinas e sorvetes.

O ágar tem algumas propriedades muito importantes que o tornam valioso em microbiologia, nunca tendo sido encontrado um substituto satisfatório. Poucos microrganismos podem degradar o ágar, o que permite que ele permaneça sólido. Além disso, o ágar se liquefaz a cerca de 100°C (o ponto de ebulição da água) e ao nível do mar ele permanece líquido até a temperatura diminuir até cerca de 40°C. Para utilização no laboratório, o ágar é mantido em banho-maria a 50°C. Nessa temperatura, ele não destrói a maioria das bactérias quando adicionado sobre elas (como mostrado na Figura 6.17a, p. 168). Uma vez solidificado, ele pode ser incubado a cerca de 100°C antes de se liquefazer novamente; essa propriedade é particularmente útil quando bactérias termófilas estão sendo cultivadas.

Os meios com ágar geralmente são contidos em tubos de ensaio ou *placas de Petri*. Os tubos de ensaio são chamados de *meios inclinados* quando a solidificação é feita com o tubo inclinado em um ângulo de modo que uma grande área de superfície esteja disponível para o crescimento. Quando o ágar é solidificado em um tubo mantido na vertical, ele é chamado de *meio profundo*. As placas de Petri, assim denominadas em homenagem ao seu inventor, são placas rasas com uma tampa que as recobre até o fundo, a fim de evitar contaminações; quando preenchidas, são chamadas de *placas* (ou culturas) *de Petri*.

Meio quimicamente definido

Para sustentar o crescimento microbiano, um meio deve fornecer uma fonte de energia, assim como fontes de carbono, nitrogênio, enxofre, fósforo e quaisquer outros fatores orgânicos de crescimento que o organismo seja incapaz de sintetizar. Um **meio quimicamente definido** é aquele cuja composição exata é conhecida. Para um quimio-heterotrófico, o meio quimicamente definido deve conter fatores de crescimento orgânicos, que servem como fonte de carbono e energia. Por exemplo, como mostrado na **Tabela 6.2**, a glicose é adicionada ao meio para o crescimento da quimio-heterotrófica *E. coli*.

Como a **Tabela 6.3** mostra, muitos fatores de crescimento orgânicos devem ser adicionados ao meio quimicamente definido utilizado para se cultivar uma espécie de *Leuconostoc*. Os organismos que requerem muitos fatores de crescimento são descritos como *fastidiosos*. Organismos desse tipo, como os *Lactobacillus* (p. 310), algumas vezes são utilizados em testes que determinam a concentração de uma vitamina específica em uma substância. Para a realização de um *ensaio microbiológico* desse tipo, um meio de crescimento é preparado com todos os fatores de crescimento da bactéria, exceto a vitamina a ser testada. Então, o meio, a substância a ser testada e a bactéria são combinados, e o crescimento da bactéria é mensurado. Esse crescimento microbiano, que é refletido pela quantidade de ácido láctico produzida, será proporcional à quantidade de vitamina na substância testada. Uma maior quantidade de ácido láctico significa que mais células de *Lactobacillus* foram capazes de crescer e, portanto, uma maior quantidade de vitamina estará presente.

Meio complexo

Os meios quimicamente definidos geralmente são reservados para trabalhos experimentais em laboratório ou para o cresci-

Tabela 6.3 Meio de cultura definido para *Leuconostoc mesenteroides*

Carbono e energia
Glicose, 25 g
Sais
NH_4Cl, 3 g
K_2HPO_4*, 0,6 g
KH_2PO_4*, 0,6 g
$MgSO_4$, 0,1 g
Aminoácidos, 100 a 200 μg cada
Alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, fenilalanina, glutamato, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, valina
Purinas e pirimidinas, 10 mg de cada
Adenina, guanina, uracila, xantina
Vitaminas, 0,01 a 1 mg cada
Ácido nicotínico, ácido *p*-aminobenzoico, biotina, folato, pantotenato, piridoxal, piridoxamina, piridoxina, riboflavina, tiamina
Elementos Traços, 2 a 10 μg cada
Fe, Co, Mn, Zn, Cu, Ni, Mo
Tampão, pH 7
Acetato de sódio, 25 g
Água destilada, 1.000 ml

*Também serve como tampão

Tabela 6.4 Composição do ágar nutriente, meio complexo para o crescimento de bactérias heterotróficas

Componentes	Quantidades
Peptona (proteína parcialmente digerida)	5 g
Extrato de carne	3 g
Cloreto de sódio	8 g
Ágar	15 g
Água	1 litro

mento de bactérias autotróficas. A maioria das bactérias e dos fungos, como aqueles analisados em um curso de laboratório introdutório, é cultivada rotineiramente em **meios complexos** feitos de nutrientes, como extratos de leveduras, de carnes ou de plantas, ou de produtos de digestão de proteínas destas ou de outras fontes. A composição química exata varia um pouco de acordo com o lote. A **Tabela 6.4** mostra uma formulação muito utilizada.

Nos meios complexos, as necessidades de energia, carbono, nitrogênio e enxofre dos microrganismos em cultura são fornecidas essencialmente pelas proteínas. As proteínas são moléculas grandes, insolúveis, que apenas uma minoria de microrganismos pode utilizar diretamente. A digestão parcial por ácidos ou enzimas reduz as proteínas a cadeias curtas de aminoácidos, chamadas de *peptonas*. Esses fragmentos pequenos e solúveis podem ser digeridos pela maioria das bactérias.

Vitaminas e outros fatores orgânicos de crescimento são fornecidos pelos extratos de carne ou de levedura. As vitaminas solúveis e os minerais das carnes ou das leveduras são dissolvidos na água de extração, que é, então, evaporada para concentrar esses fatores. (Esses extratos também fornecem nitrogênio orgânico e compostos de carbono.) Os extratos de leveduras são particularmente ricos em vitaminas do complexo B. Se um meio complexo se encontra na forma líquida, é chamado de **caldo nutriente**. Quando ágar é adicionado, é chamado de **ágar nutriente**. (Essa terminologia pode ser confusa. Deve-se ressaltar que somente o ágar em si não é um nutriente.)

Meios e métodos para o crescimento anaeróbio

A cultura de bactérias anaeróbias apresenta um problema particular. Como os anaeróbios podem ser destruídos pela exposição ao oxigênio, meios especiais, chamados de **meios redutores**, devem ser utilizados. Esses meios contêm ingredientes, como o tioglicolato de sódio, que se combinam quimicamente com o oxigênio dissolvido e o eliminam do meio de cultura. Para cultivar e manter rotineiramente culturas puras de anaeróbios obrigatórios, os microbiologistas utilizam meios redutores armazenados em tubos de ensaio comuns, firmemente tampados. Esses meios são aquecidos rapidamente antes de serem utilizados, a fim de eliminar o oxigênio absorvido.

Quando placas de Petri são utilizadas para o crescimento e a observação de colônias isoladas, vários métodos estão disponíveis. Os laboratórios que trabalham com relativamente poucas placas de cultura de uma só vez podem utilizar sistemas de incubação dos microrganismos em caixas e jarras seladas, nas quais o oxigênio é quimicamente removido após as placas de cultura serem introduzidas e o recipiente selado, como mostrado na **Figura 6.6**. O envelope contendo as substâncias químicas (o ingrediente ativo é o ácido ascórbico) é aberto para expor o conteúdo ao oxigênio presente na atmosfera do recipiente. Em geral, a atmosfera nas jarras tem menos de 5% de oxigênio, cerca de 18% de CO_2 e nenhum hidrogênio. Em um sistema desenvolvido recentemente, cada placa de Petri (OxyPlate) individual se transforma em uma câmara anaeróbia. O meio na placa contém uma enzima, a oxirase, que combina o oxigênio com o hidrogênio, removendo o oxigênio à medida que água é formada.

Os laboratórios que realizam muitos trabalhos com anaeróbios com frequência utilizam uma câmara anaeróbia, como a mostrada na **Figura 6.7**. A câmara é preenchida com gases inertes (geralmente cerca de 85% de N_2, 10% de H_2 e 5% de CO_2) e é equipada com sistemas de transferência para a introdução das culturas e dos materiais.

Figura 6.6 Uma jarra para cultivar bactérias anaeróbias em placas de Petri. Quando água é adicionada à embalagem química contendo bicarbonato de sódio e boroidreto de sódio, hidrogênio e dióxido de carbono são gerados. O catalisador de paládio está localizado em uma câmara separada, que também pode ser incorporada à embalagem química, e na sua superfície ocorrerá a reação entre o hidrogênio e o oxigênio atmosférico do interior da jarra, que, combinados, formarão água. O oxigênio é, assim, removido. Na jarra há também um indicador de anaerobiose contendo azul de metileno, que tem a coloração azul quando oxidado, tornando-se incolor quando o oxigênio é removido (como mostrado aqui).

P Qual é o nome técnico dado às bactérias que requerem uma concentração de CO_2 maior do que a atmosférica para o seu crescimento?

Figura 6.7 Uma câmara anaeróbia. Os materiais são introduzidos pelas pequenas portas do sistema de transferência da câmara, à esquerda. O operador trabalha pela entrada dos braços utilizando luvas herméticas. As luvas herméticas se estendem para o interior da capela quando em uso. Esta unidade também tem uma câmera interna e um monitor.

P Em que uma câmara anaeróbia é parecida com o Laboratório Espacial que orbita no vácuo do espaço?

Técnicas especiais de cultura

Muitas bactérias nunca foram cultivadas com sucesso em meios artificiais de laboratório. *Mycobacterium leprae*, o bacilo da hanseníase, hoje geralmente é multiplicado em tatus, pois eles têm uma temperatura corporal relativamente baixa, que atende às necessidades do microrganismo. Outro exemplo é a espiroqueta da sífilis, ainda que algumas linhagens não patogênicas desse microrganismo tenham crescido em meio de laboratório. Com poucas exceções, as bactérias intracelulares obrigatórias, como riquétsias e clamídias, não crescem em meios artificiais. Como os vírus, elas apenas podem se reproduzir em célula hospedeira viva. Ver discussão sobre cultura de células, página 367.

Muitos laboratórios clínicos têm *estufas de dióxido de carbono* especiais para o crescimento de bactérias aeróbias que requerem concentrações de CO_2 mais altas ou mais baixas que a encontrada na atmosfera. Os níveis desejados de CO_2 são mantidos por controles eletrônicos. Níveis de CO_2 elevados também são obtidos com uma simples *jarra com vela*. As culturas são colocadas em uma jarra grande, selada, contendo uma vela acesa, que consome o oxigênio. A vela apaga quando o ar da jarra apresenta uma concentração de oxigênio reduzida (cerca de 17% de O_2 ainda são adequados ao crescimento de bactérias aeróbias). Uma concentração elevada de CO_2 (cerca de 3%) também está presente. Os micróbios que apresentam um melhor crescimento em altas concentrações de CO_2 são chamados de **capnofílicos**. As condições de oxigênio baixo e CO_2 alto são similares àquelas encontradas no trato intestinal, no trato respiratório e em outros tecidos corporais onde bactérias patogênicas crescem.

As jarras com velas ainda são utilizadas ocasionalmente, mas estão sendo substituídas pelas embalagens comerciais contendo reagentes químicos para a produção de uma atmosfera rica em dióxido de carbono. Quando somente uma ou duas placas de Petri com culturas devem ser incubadas, os pesquisadores de laboratório clínico frequentemente utilizam sacos plásticos com geradores químicos próprios de gás, que são ativados por esmagamento do pacote ou adição de alguns mililitros de água. Esses pacotes, às vezes, são desenvolvidos especialmente para fornecer concentrações definidas de dióxido de carbono (em geral maiores que as obtidas em uma jarra de vela) e de oxigênio para o cultivo de organismos, como a bactéria microaerofílica *Campylobacter* (p. 302).

Alguns microrganismos, como o vírus Ebola, são tão perigosos que só podem ser manipulados sob sistemas complexos de contenção, chamados de *biossegurança de nível 4* (*BSL-4,* de *biosafety level 4*).* Os laboratórios de nível 4 são popularmente conhecidos como "zonas quentes", e há somente alguns desses laboratórios nos Estados Unidos.** O laboratório é um ambiente selado dentro de uma construção maior e tem uma atmosfera com pressão negativa, de modo que aerossóis contendo patógenos não podem escapar. As entradas e as saídas de ar são filtradas com filtros de ar particulado de alta eficiência (ver filtros HEPA, p. 183); o ar de saída é duplamente filtrado. Todos os materiais residuais que saem do laboratório são desinfetados. A equipe veste "roupas espaciais", que são conectadas a um suprimento de ar (**Figura 6.8**).

Organismos menos perigosos são manuseados em níveis de biossegurança menores. Por exemplo, um laboratório de aula de microbiologia básica pode ser BSL-1. Os organismos que apresentam risco moderado de infecção podem ser manuseados em BSL-2, ou seja, em bancadas abertas de laboratório com luvas apropriadas, avental de laboratório e, se necessário, proteção para o rosto e os olhos. Os laboratórios BSL-3 são destinados aos patógenos do ar altamente infecciosos, como o agente da tuberculose. Gabinetes de segurança biológica com aparência similar a de uma câmara anaeróbia, mostrada na Figura 6.7, são utilizados. O laboratório em si deve ter pressão negativa e ser equipado com filtros de ar para evitar a liberação do patógeno.

Meios de cultivo seletivo e diferencial

Na microbiologia clínica ou de saúde pública, frequentemente é necessário detectar a presença de microrganismos específicos associados com doenças ou saneamento deficiente. Para essa tarefa, meios seletivos e diferenciais são utilizados. Os **meios seletivos** são elaborados para impedir o crescimento de bactérias indesejadas e favorecer o crescimento dos microrganismos de interesse. Por exemplo, o ágar sulfito de bismuto é um meio utilizado para o isolamento da bactéria da febre tifoide, a gram-negativa *Salmonella typhi*, a partir das fezes. O sulfito de bismuto

*N. de R.T. No Brasil, utiliza-se a abreviação NB (nível de Biossegurança) para classificar o nível de contenção dos laboratórios: NB1, NB2, NB3 e NB4.

**N. de R.T. O Brasil conta com diversos laboratórios BSL-3, mas até 2016 havia apenas um laboratório classificado como BSL-4, localizado no Laboratório Nacional Agropecuário de Minas Gerais (Lanagro/MG), em Pedro Leopoldo.

Figura 6.8 Técnicos em um laboratório de biossegurança de nível (BSL-4). Os profissionais trabalhando em instalações BSL-4 vestem uma "roupa espacial", conectada a um fornecimento de ar externo. A pressão do ar na roupa é maior do que a atmosférica, o que impede a entrada de micróbios.

P Se um técnico estava trabalhando com príons patogênicos, como o material que sai do laboratório pode ser tratado para deixar de ser infeccioso? (*Dica*: ver Capítulo 7.)

inibe bactérias gram-positivas e também a maioria das bactérias gram-negativas intestinais (além de *S. typhi*). O ágar Sabouraud dextrose, com pH de 5,6, é utilizado para isolar os fungos que superam a maioria das bactérias neste pH.

Os **meios diferenciais** facilitam a diferenciação das colônias de um microrganismo desejado em relação a outras colônias crescendo na mesma placa. De maneira similar, culturas puras de microrganismos têm reações identificáveis com meios diferenciais em tubos ou placas. O ágar-sangue (que contém hemácias) é um meio utilizado com frequência pelos microbiologistas para identificar espécies bacterianas que destroem hemácias. Estas espécies, como o *Streptococcus pyogenes*, a bactéria que causa a faringite estreptocócica, apresentam um anel claro ao redor de suas colônias, na região onde elas lisaram as hemácias circundantes (**Figura 6.9**).

Algumas vezes, as características seletivas e diferenciais são combinadas no mesmo meio. Imagine que queiramos isolar a bactéria *Staphylococcus aureus*, encontrada comumente nas fossas nasais. Esse organismo é tolerante a altas concentrações de cloreto de sódio; ele também pode fermentar o carboidrato manitol para formar ácido. O ágar hipertônico manitol contém 7,5% de cloreto de sódio, o que impede o crescimento de organismos competidores e, portanto, seleciona (favorece o crescimento de) *S. aureus*. Esse meio hipertônico contém um indicador de pH que altera a sua cor se o manitol do meio é fermentado a ácido; as colônias de *S. aureus* que fermentam o manitol são, então, *diferenciadas* das colônias de bactérias que não fermentam o manitol. As bactérias que crescem em concentração elevada de sal *e* fermentam o manitol a ácido podem ser facilmente identificadas pela mudança de coloração (**Figura 6.10**). Provavelmente elas sejam colônias de *S. aureus*, e sua identificação pode ser confirmada por testes adicionais. O uso do meio diferencial na identificação de *E. coli* produtoras de toxina é discutido no Capítulo 5, página 136.

Meios de enriquecimento

Como as bactérias em pequeno número podem ser perdidas, em particular se outras bactérias estiverem presentes em maior número, algumas vezes é necessário utilizar uma **cultura de enriquecimento**. Com frequência, essa metodologia é empregada com amostras de solo ou fezes. O meio (meio enriquecido) para enriquecer uma cultura geralmente é líquido e fornece nutrientes e condições ambientais que favorecem o crescimento de um microrganismo específico, e não de outros. Nesse sentido, também é um meio seletivo, mas elaborado para amplificar até níveis detectáveis um número muito pequeno do microrganismo de interesse.

Suponha que queremos isolar de uma amostra de solo um microrganismo que pode crescer com fenol e que está presente em um número menor que outras espécies. Se a amostra de solo é colocada em um meio líquido de enriquecimento no qual o fenol é a única fonte de carbono e energia, os microrganismos incapazes de metabolizar o fenol não crescerão. O meio de cultura é incubado durante alguns dias, e, então, uma pequena quantidade é transferida para outro frasco do mesmo meio. Após uma série de transferências, a população sobrevivente consistirá das bactérias capazes de metabolizar o fenol. As bactérias são incubadas entre uma transferência e outra para o crescimento; é o estágio de enriquecimento. (Ver quadro no Capítulo 28, p. 801.) Qualquer nutriente trazido pelo inóculo original é rapidamente eliminado por diluição com as transferências sucessivas. Quando a última diluição é semeada em um meio sólido com a mesma composição, somente as colônias do organismo capaz de utilizar o fenol poderão crescer. Um aspecto admirável dessa técnica é que o fenol normalmente é letal para a maioria das bactérias.

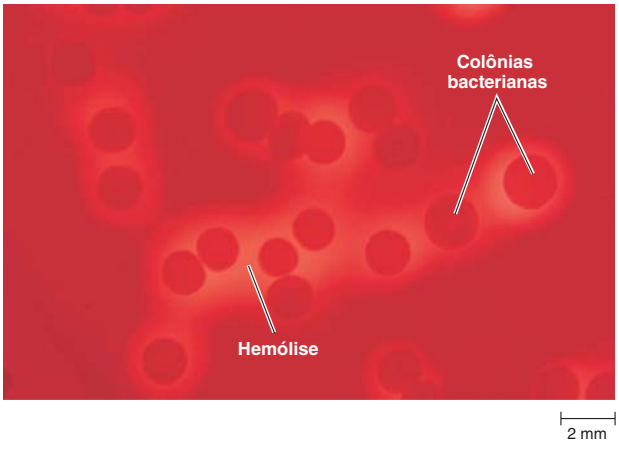


Figura 6.9 Ágar-sangue, meio diferencial contendo hemácias. As bactérias provocaram a lise das hemácias (β-hemólise), produzindo zonas claras ao redor das colônias.

P Qual é o valor das hemolisinas para os patógenos?

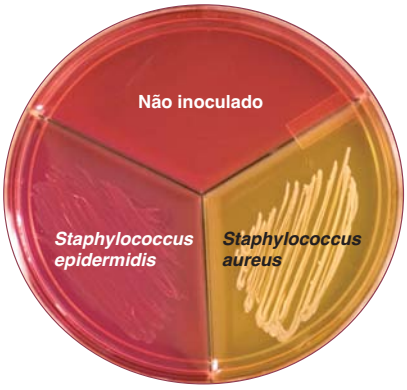


Figura 6.10 Meio diferencial. Este meio é o ágar hipertônico manitol, e as bactérias capazes de fermentar o manitol em ácido (*Staphylococcus aureus*) causam a mudança de coloração do meio para amarelo. Isso **diferencia** entre as bactérias que fermentam o manitol e aquelas que não o fazem. Na verdade, este meio também é **seletivo**, uma vez que a alta concentração de sal impede o crescimento da maioria das bactérias, mas não de *Staphlylococcus* sp.

P As bactérias capazes de crescer em pressão osmótica elevada poderiam crescer no muco encontrado no nariz?

A **Tabela 6.5** resume os propósitos dos principais tipos de meios de cultura.

TESTE SEU CONHECIMENTO

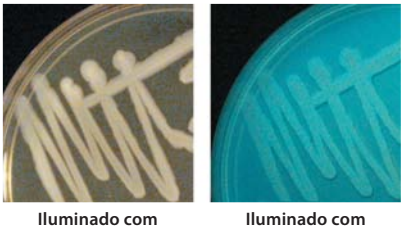
- Os seres humanos poderiam se desenvolver em um meio quimicamente definido, pelo menos em condições de laboratório? **6-8**
- Louis Pasteur, nos anos de 1800, poderia ter crescido o vírus da raiva em cultura de células, em vez de em animais vivos? **6-9**
- Qual BSL é o seu laboratório **6-10**

Tabela 6.5 Meio de cultura

Tipo	Finalidade
Quimicamente definido	Crescimento de quimioautotróficos e fotoautotróficos; ensaios microbiológicos.
Complexo	Crescimento da maioria dos organismos quimio-heterotróficos.
Redutor	Crescimento de anaeróbios obrigatórios.
Seletivo	Supressão de microrganismos indesejados; favorecimento dos microrganismos de interesse.
Diferencial	Diferenciação das colônias dos microrganismos de interesse em relação aos outros.
Enriquecimento	Similar ao meio seletivo, mas elaborado para aumentar o número de microrganismos de interesse até níveis detectáveis.

Caso clínico

P. fluorescens é um bacilo aeróbio, gram-negativo, que apresenta um melhor crescimento em temperaturas entre 25 e 30°C, e apresenta um crescimento fraco nas temperaturas de incubação microbiológicas hospitalares padrão (35 a 37°C). A bactéria recebeu esse nome porque produz um pigmento que fluoresce sob luz ultravioleta. Revendo os fatos do último surto, o Dr. MacGruder descobre que os pacientes mais recentes foram expostos pela última vez à heparina contaminada de 84 a 421 dias antes do início de suas infecções. No local, as investigações confirmaram que as clínicas dos pacientes não estão mais utilizando a heparina que sofreu o *recall* e, de fato, retornaram todo o inventário não utilizado. Concluindo que estes pacientes não desenvolveram as infecções durante o último surto, o Dr. MacGruder deve procurar por uma nova fonte de infecção. Todos os pacientes possuem cateteres venosos de longa duração: tubos que são inseridos em uma veia para a administração ao longo prazo de soluções concentradas, como fármacos anticâncer. O Dr. MacGruder pede que sejam realizadas culturas da nova heparina que está sendo utilizada, porém os resultados não demonstram a presença de nenhum organismo. Ele pede, então, por culturas de sangue e dos cateteres de cada um dos pacientes.



Iluminado com luz branca | Iluminado com luz ultravioleta

O organismo obtido tanto nas culturas de sangue quanto nos cateteres dos pacientes é mostrado na figura. Qual organismo é este?

150 162 170 172

Obtenção de culturas puras

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

6-11 Definir colônia.

6-12 Descrever como as culturas puras podem ser isoladas utilizando o método do esgotamento em placa.

A maioria dos materiais infecciosos, como pus, escarro e urina, contém diversos tipos de bactérias; da mesma forma que amostras de solo, água ou alimento. Quando esses materiais são semeados na superfície de um meio sólido, as colônias formam cópias exatas do organismo original. Uma **colônia** visível teoricamente vem de um único esporo ou célula vegetativa, ou de um grupo dos mesmos microrganismos ligados uns aos outros em agregados ou cadeias. As estimativas são de que apenas cerca de 1% das bactérias nos ecossistemas produzem colônias por métodos de cultura convencionais. As colônias microbianas frequentemente

têm uma aparência distinta, o que permite distinguir um microrganismo do outro (ver Figura 6.10). As bactérias devem ser distribuídas de maneira suficientemente ampla na placa para que as colônias possam ser visivelmente separadas umas das outras.

A maioria dos trabalhos de microbiologia requer culturas puras ou clones da bactéria. O método de isolamento mais comumente utilizado para a obtenção de culturas puras é o **método do esgotamento em placa** (Figura 6.11). Uma alça de inoculação estéril é mergulhada dentro de uma cultura mista, que contém mais de um tipo de microrganismo, e é semeada em estrias na superfície de um meio nutritivo. Ao longo da estria, as bactérias são depositadas quando a alça entra em contato com o meio. As últimas células a serem depositadas pela alça são afastadas o suficiente para crescer em colônias isoladas. Essas colônias podem ser coletadas com uma alça de inoculação e transferidas para um tubo de ensaio contendo meio nutritivo para a obtenção de uma cultura pura contendo somente um tipo de bactéria.

O método do esgotamento em placa funciona bem quando o organismo a ser isolado está presente em grande número em relação à população total. Contudo, quando o microrganismo a ser isolado está presente em um número muito pequeno, sua quantidade pode ser aumentada por enriquecimento seletivo antes do isolamento pelo método do esgotamento em placa.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Consegue imaginar alguma razão para uma colônia não crescer infinitamente, ou pelo menos preencher toda uma placa de Petri? **6-11**
- Uma cultura pura de uma bactéria poderia ser obtida pelo método do esgotamento em placa se tivesse somente um microrganismo de interesse em uma suspensão de bilhões de bactérias? **6-12**

Preservação de culturas bacterianas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

6-13 Explicar como os microrganismos são preservados pelo ultracongelamento e pela liofilização (criodessecação).

A refrigeração pode ser utilizada para o armazenamento de culturas bacterianas por curtos períodos. Dois métodos comuns de preservação de culturas microbianas por longos períodos são o ultracongelamento e a liofilização. O **ultracongealmento** é um processo no qual uma cultura pura de microrganismos é colocada em um líquido em suspensão e submetida a um rápido congelamento em temperaturas variando entre − 50 a − 95°C. A cultura, em geral, pode ser descongelada e cultivada até mesmo vários anos depois. Durante a **liofilização** (**criodessecação**), uma suspensão de micróbios é rapidamente congelada em temperaturas variando entre − 54 a − 72°C, e a água é removida por um alto vácuo (sublimação). Ainda sob vácuo, o recipiente é selado, derretendo o vidro com uma chama de alta temperatura. O pó obtido desse processo, contendo os microrganismos sobreviventes, pode ser armazenado por anos. Os organismos podem ser reativados a qualquer momento por hidratação com um meio nutriente líquido apropriado.

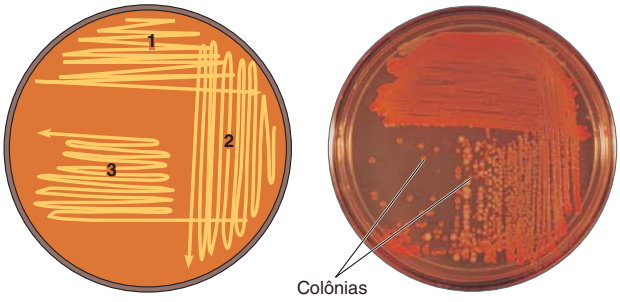


Figura 6.11 Método de esgotamento utilizado para isolar culturas puras de bactérias. (a) As setas indicam a direção do esgotamento. A série de estrias 1 é feita com a cultura bacteriana original. A alça de inoculação é esterilizada após cada série de estrias. Nas séries 2 e 3, a alça retira bactérias da série anterior, reduzindo cada vez mais o número de células. Há inúmeras variações dessa técnica. **(b)** Na série 3 deste exemplo, observe que foram obtidas colônias de bactérias bem isoladas de dois tipos diferentes, vermelho e amarelo.

P Uma colônia formada por esgotamento em placa é sempre derivada de uma única bactéria? Por que sim ou por que não?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Se a Estação Espacial em órbita na Terra sofresse uma ruptura repentina, os seres humanos a bordo morreriam instantaneamente pelo frio e pelo vácuo do espaço. Todas as bactérias na cápsula também seriam mortas? **6-13**

Crescimento de culturas bacterianas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

6-14 Definir *crescimento bacteriano,* incluindo *fissão binária.*

6-15 Comparar as fases do crescimento microbiano e descrever a sua relação com o tempo de geração.

6-16 Explicar quatro métodos diretos de mensuração do crescimento celular.

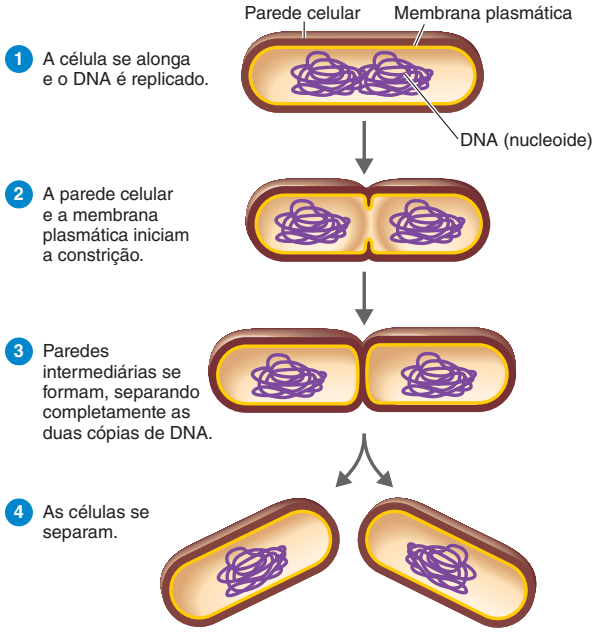
6-17 Diferenciar métodos diretos e indiretos de mensuração do crescimento celular.

6-18 Explicar três métodos indiretos de mensuração do crescimento celular.

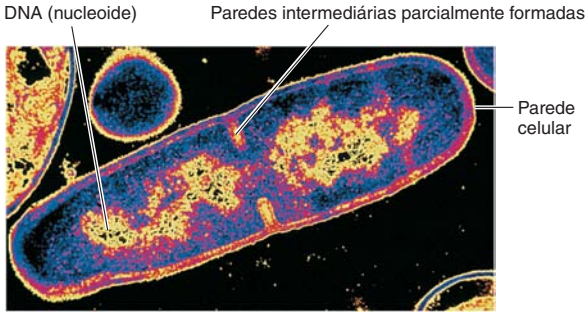
A possibilidade de se representar graficamente as enormes populações resultantes do crescimento de culturas bacterianas é uma parte essencial da microbiologia. A determinação das quantidades de microrganismos tanto diretamente, por contagem, quanto indiretamente, pela medida de sua atividade metabólica, também é um aspecto importante da microbiologia.

Divisão bacteriana

Como mencionado no início do capítulo, o crescimento bacteriano se refere ao aumento do número de bactérias, e não a um aumento no tamanho das células individuais. As bactérias normalmente se reproduzem por **fissão binária** (Figura 6.12).



(a) Um diagrama da sequência da divisão celular.



(b) Secção fina de uma célula de *Bacillus licheniformis* iniciando a sua divisão.

Figura 6.12 Fissão binária em bactéria.

P Em que o brotamento é diferente da fissão binária?

Algumas espécies bacterianas se reproduzem por **brotamento**; elas formam uma pequena região inicial de crescimento (o broto), que vai se alargando até atingir um tamanho similar ao da célula parental, e, então, separa-se dela. Algumas bactérias filamentosas (determinados actinomicetos) se reproduzem pela produção de cadeias de conidiósporos (ver Figura 11.25) (um esporo assexuado) carreados externamente na ponta dos filamentos. Algumas espécies filamentosas simplesmente se fragmentam, e os fragmentos iniciam o crescimento de novas células.

Tempo de geração

Para o cálculo do tempo de geração das bactérias, consideraremos somente a reprodução por fissão binária, que é o método mais comum. Como pode ser analisado na **Figura 6.13**, a divisão de uma célula produz duas células, a divisão dessas duas células produz quatro células, e assim por diante. Quando o número de células em cada geração é expresso na potência 2, o expoente reflete o número de duplicações (gerações) que ocorreram.

O tempo necessário para uma célula se dividir (e a sua população dobrar) é chamado de **tempo de geração**. Ele varia consideravelmente entre os organismos e com as condições ambientais, como a temperatura. A maioria das bactérias tem um tempo de geração de 1 a 3 horas; outras requerem mais de 24 horas por geração. (O método matemático para calcular os tempos de geração é apresentado no Apêndice B.) Se a fissão binária não é controlada, uma grande quantidade de células será produzida. Se a divisão ocorre a cada 20 minutos, como é o caso da *E. coli* em condições favoráveis, após 20 gerações, uma única célula inicial poderá ter gerado mais de um milhão de células. Esse aumento ocorrerá em cerca de 7 horas. Em 30 gerações, ou 10 horas, a população poderá ser de um bilhão, tendo atingindo um número com 21 zeros em 24 horas. É difícil representar graficamente variações de populações tão grandes utilizando

Número de células	Números expressos em uma potência de 2	Representação visual dos números
1	2^0	●
2	2^1	●●
4	2^2	●●●●
8	2^3	●●●●●●●●
16	2^4	●●●●●●●●●●●●●●●●
32	2^5	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●

(a) Representação visual do aumento do número de bactérias ao longo de cinco gerações. O número de bactérias dobra em cada geração. O número sobrescrito indica a geração; ou seja, $2^5 = 5$ gerações.

Número de gerações	Número de células		Log$_{10}$ do número de células
0	2^0 =	1	0
5	2^5 =	32	1,51
10	2^{10} =	1.024	3,01
15	2^{15} =	32.768	4,52
16	2^{16} =	65.536	4,82
17	2^{17} =	131.072	5,12
18	2^{18} =	262.144	5,42
19	2^{19} =	524.288	5,72
20	2^{20} =	1.048.576	6,02

(b) A conversão do número de células em uma população na expressão logarítmica deste número. Para chegar aos números da coluna central, use a função y^x em sua calculadora. Digite 2 na calculadora, pressione y^x; digite 5; então pressione o sinal de =. A calculadora mostrará o número 32. Portanto, a população de bactérias da quinta geração totalizará 32 células. Para chegar aos números da coluna à direita, utilize a função log da sua calculadora. Digite o número 32; então pressione a função log. A calculadora mostrará, arredondado, que o log$_{10}$ de 32 é 1,51.

Figura 6.13 Divisão celular.

P Se uma única bactéria se reproduz a cada 30 minutos, qual o número de bactérias em duas horas?

números aritméticos. Por esse motivo, as escalas logarítmicas, em geral, são utilizadas para representar graficamente o crescimento bacteriano. A compreensão da representação logarítmica de populações bacterianas requer algum uso da matemática, sendo essencial para todos que estudam a microbiologia. (Ver Apêndice A.)

Representação logarítmica das populações bacterianas

Para ilustrar a diferença entre representação gráfica logarítmica e aritmética de populações bacterianas, analisaremos 20 gerações bacterianas. Em cinco gerações (25), teríamos 32 células; em dez gerações (210), teríamos 1.024 células, e assim por diante. (Utilizando uma calculadora com as funções y^x e log, pode-se duplicar os números da terceira coluna da Figura 6.13.)

Na **Figura 6.14**, observe que a curva utilizando os valores aritméticos (linha cheia) não mostra claramente as mudanças de população nos passos iniciais da curva de crescimento com essa escala. Na verdade, as dez primeiras gerações nem sequer parecem deixar a linha de base, ao passo que a curva logarítmica para a décima geração (3,01) encontra-se na metade do gráfico. Além disso, a representação de mais uma ou duas outras gerações na mesma forma gráfica aumentaria os valores no eixo de y, de modo que este acabaria saindo da página.

A linha pontilhada na Figura 6.14 mostra como os problemas de representação gráfica podem ser evitados utilizando-se a representação no $\log_{10}$ dos números das populações. O $\log_{10}$ da população é representado pelas gerações 5, 10, 15 e 20. Observe que uma linha reta é obtida, e que populações mil vezes maiores (1.000.000.000, ou $\log_{10}$ 9,0) ainda poderiam ser acomodadas em um pequeno espaço complementar. Contudo, essa vantagem é obtida ao custo de uma distorção da nossa percepção "intuitiva" da real situação. Não estamos acostumados a raciocinar em termos de relações logarítmicas, mas elas são necessárias para uma compreensão apropriada dos gráficos das populações microbianas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Um organismo complexo, como um besouro, pode se dividir por fissão binária? **6-14**

Fases de crescimento

Quando algumas bactérias são inoculadas em um meio líquido de crescimento e a população é contada em intervalos regulares, é possível representar graficamente a **curva de crescimento bacteriano**, que mostra o crescimento das células em função do tempo (**Figura 6.15**). Há quatro fases básicas de crescimento: a fase lag, a fase log, a fase estacionária e a fase de morte celular.

A fase lag

Durante certo tempo, o número de células muda pouco, pois elas não se reproduzem imediatamente em um novo meio. Esse período de pouca ou nenhuma divisão é chamado de **fase lag**, podendo durar de uma hora a vários dias. Durante esse tempo,

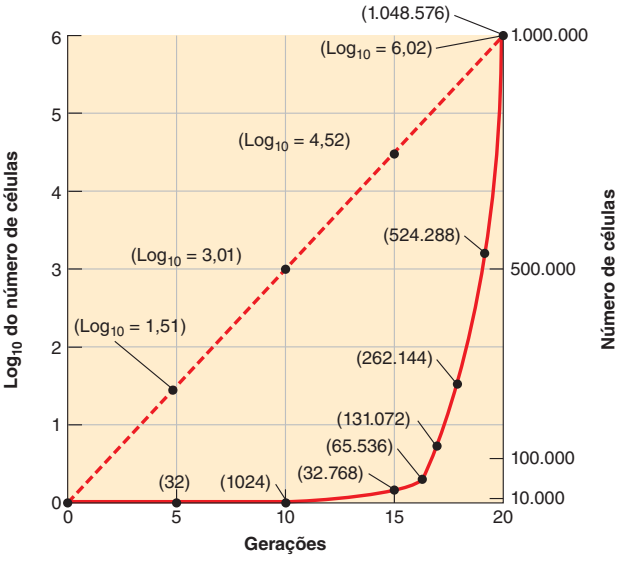


Figura 6.14 Curva de crescimento para uma população crescendo exponencialmente, representada logarítmica (linha pontilhada) e aritmeticamente (linha cheia). Para fins de demonstração, este gráfico foi desenhado de forma que as curvas aritméticas e logarítmicas se cruzassem em 1 milhão de células. Essa figura demonstra por que, em vista do grande número das populações bacterianas, é necessária a mudança gráfica da representação aritmética para a logarítmica. Por exemplo, observe que, até a décima geração, a curva da representação aritmética ainda não se ergueu de maneira perceptível da linha de base, ao passo que a curva logarítmica para a décima geração (3,01) já está no meio do gráfico.

P Se os valores aritméticos (linha cheia) fossem aplicados para duas gerações suplementares, a curva ainda estaria dentro do gráfico?

contudo, as células não estão dormentes. A população microbiana passa por um período de intensa atividade metabólica, envolvendo principalmente a síntese de enzimas e várias moléculas. (A situação é análoga a uma fábrica sendo equipada para produzir automóveis, ou seja, há atividade de preparação, mas não há produção imediata de automóvel.)

A fase log

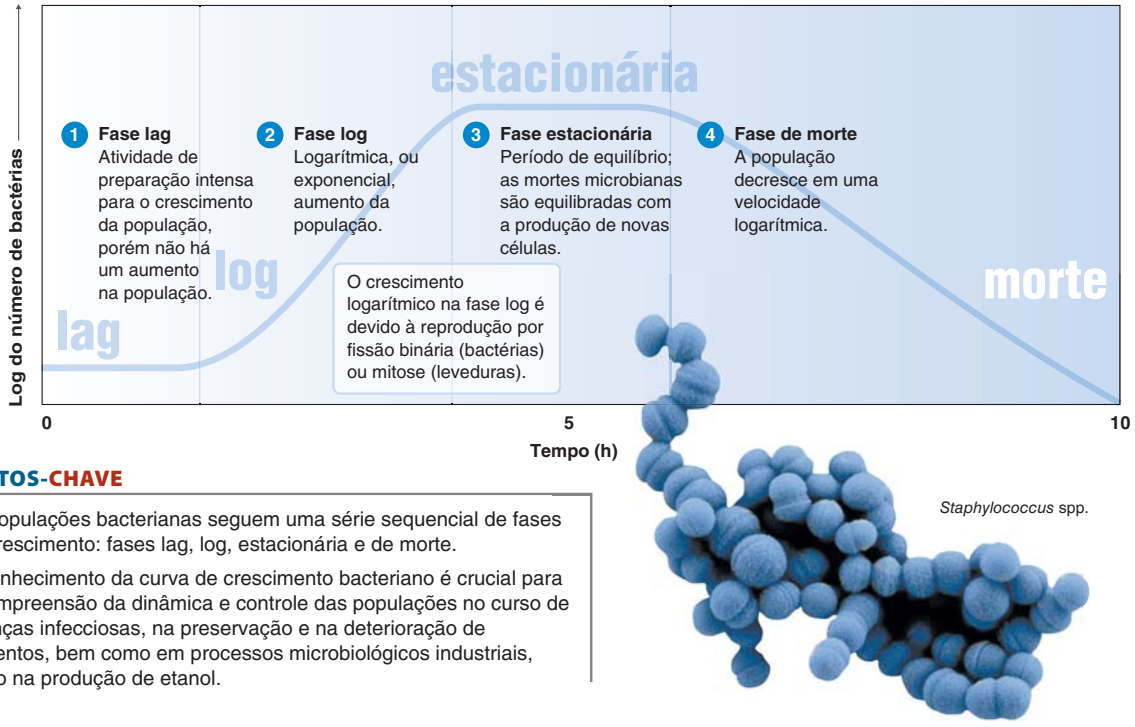
Por fim, as células começam a se dividir e entram em um período de crescimento, ou aumento logarítmico, chamado de **fase log**, ou **fase de crescimento exponencial**. A reprodução celular é mais ativa durante esse período, e o tempo de geração (intervalo durante o qual a população dobra) atinge um mínimo constante. Como o tempo de geração é constante, uma representação logarítmica do crescimento durante a fase log gera uma linha reta. A fase log é o momento de maior atividade metabólica, sendo o preferido para fins industriais, pois o produto precisa ser produzido de maneira eficiente.

A fase estacionária

Se a fase de crescimento continua sem controle, ocorre a formação de um grande número de células. Por exemplo, uma única

FIGURA DE BASE 6.15

Compreendendo a curva de crescimento bacteriano



CONCEITOS-CHAVE

- As populações bacterianas seguem uma série sequencial de fases de crescimento: fases lag, log, estacionária e de morte.
- O conhecimento da curva de crescimento bacteriano é crucial para a compreensão da dinâmica e controle das populações no curso de doenças infecciosas, na preservação e na deterioração de alimentos, bem como em processos microbiológicos industriais, como na produção de etanol.

Staphylococcus spp.

bactéria (com peso de $9{,}5 \times 10^{-13}$ g por célula) se dividindo a cada 20 minutos por somente 25,5 horas pode, teoricamente, produzir uma população equivalente em peso a de um avião de carga de 80 mil toneladas. Na verdade, isso não ocorre. Eventualmente, a velocidade de reprodução diminui, o número de mortes microbianas é equivalente ao número de células novas, e a população se estabiliza. Esse período de equilíbrio é chamado de **fase estacionária**.

A causa da interrupção do crescimento exponencial não é sempre clara. O esgotamento dos nutrientes, o acúmulo de resíduos e mudanças no pH danosas à célula podem ser os motivos.

A fase de morte celular

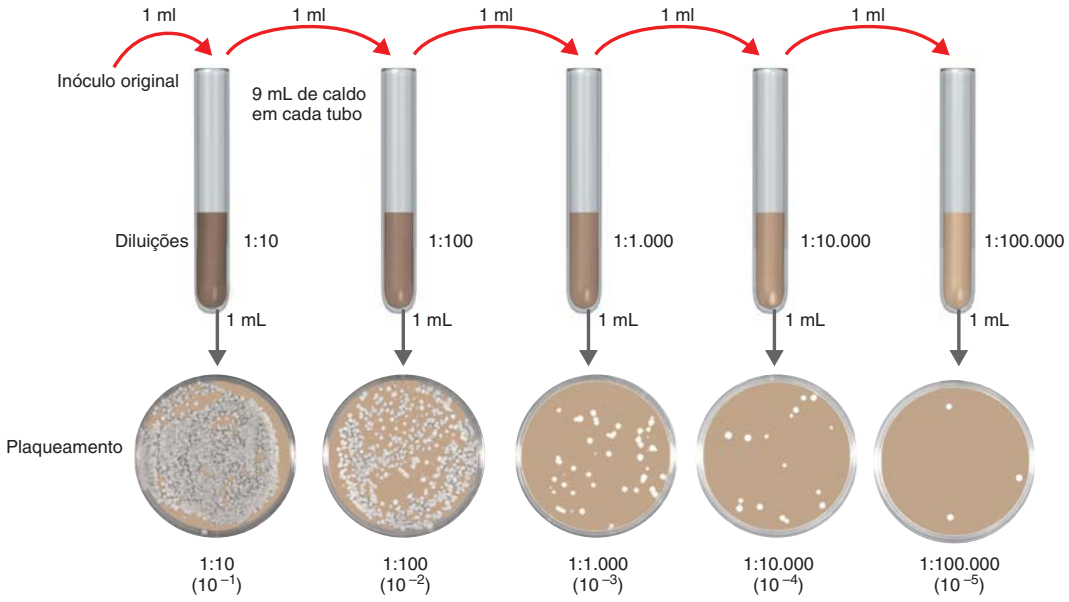
O número de mortes eventualmente excede o número de novas células, e a população entra em uma **fase de morte**, ou **fase de declínio logarítmico**. Essa fase continua até que a população tenha diminuído para uma pequena fração do número de células da fase anterior ou até que a população morra totalmente. Algumas espécies passam por toda a sequência de fases em somente poucos dias; outras mantêm algumas células sobreviventes indefinidamente. A morte microbiana será discutida no Capítulo 7.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Se um casal de camundongos inicia uma reprodução em uma gaiola fechada, com um fornecimento de alimento fixo, a sua curva de população é similar a uma curva de crescimento bacteriano? **6-15**

Medida direta do crescimento microbiano

O crescimento de populações microbianas pode ser medido de diversas maneiras. Alguns métodos medem o número de células, outros medem a massa total da população, a qual é frequentemente proporcional ao número de células. A quantificação de uma população normalmente é registrada como o número de células por mililitro de líquido ou grama de material



Cálculo: número de colônias na placa × recíproca da diluição da amostra = número de bactérias/mL.
(Por exemplo, se existirem 54 colônias em uma placa de diluição 1:1.000, então a contagem é 54 × 1.000 = 54.000 bactérias/mL na amostra.)

Figura 6.16 Diluições seriadas e contagens em placas. Nas diluições seriadas, o inóculo original é diluído em uma série de tubos de diluições. Nesse exemplo, cada tubo de diluição subsequente tem apenas um décimo do número de células microbianas do tubo anterior. Posteriormente, amostras de todas as diluições são utilizadas para inocular placas de Petri, nas quais as colônias crescem e podem ser contadas. Essa contagem é, então, utilizada para estimar o número de bactérias na amostra original.

P Por que as diluições 1:10.000 e 1:100.000 não foram contadas? Teoricamente, quantas colônias deveriam aparecer na placa 1:100?

sólido. Como as populações bacterianas geralmente são muito grandes, a maioria dos métodos de contagem tem como base enumerações diretas ou indiretas de amostras pequenas; um cálculo determina, então, o tamanho total da população. Assumiremos, por exemplo, que um milionésimo de mililitros (10^{-6} mL) de leite azedo contém 70 bactérias. Portanto, devem existir 70 vezes mais células, ou 70 milhões de células por mililitro.

No entanto, não é prático medir em um milionésimo de mililitro de um líquido ou um grama de alimento. Assim, o procedimento é feito indiretamente em uma série de diluições. Por exemplo, se adicionarmos 1 mL de leite em 99 mL de água, cada mililitro dessa diluição terá um centésimo das bactérias que um mililitro da amostra original tinha. Realizando uma série de diluições, podemos rapidamente estimar o número de bactérias da amostra original. Para contar as populações microbianas em alimentos sólidos (como um hambúrguer), uma parte do alimento será misturada com nove partes de água em um misturador de alimentos, formando um homogenado. Amostras da diluição inicial de 10 vezes podem ser transferidas com uma pipeta para diluições posteriores ou contagem de células.

Contagem em placas

O método mais frequentemente utilizado para a mensuração de populações bacterianas é a **contagem em placas**. Uma grande vantagem desse método é que ele mede o número de células viáveis. Uma desvantagem é que são necessárias 24 horas ou mais para que colônias visíveis sejam formadas. Isso pode ser um problema sério para certas aplicações, como o controle de qualidade do leite, quando não é possível manter um lote do produto durante esse tempo.

As contagens em placas consideram que cada bactéria viva cresce e se divide para produzir uma única colônia. Isso não é sempre verdadeiro, pois as bactérias frequentemente crescem unidas em agregados ou cadeias (ver Figura 4.1, p. 74). Portanto, uma colônia muitas vezes resulta não de uma única bactéria, mas de um curto fragmento de uma cadeia ou de um agregado bacteriano. Para refletir essa realidade, as contagens em placas são frequentemente reportadas como **unidades formadoras de colônias** (**UFC**).

Quando uma contagem em placas é feita, é importante que somente um número limitado de colônias se desenvolva na placa. Quando muitas colônias estão presentes, algumas células são reprimidas e não podem se desenvolver; essas condições causam imprecisão na contagem. Uma recomendação da Food and Drug Administration é a contagem de placas com somente 25 a 250 colônias, porém muitos microbiologistas preferem placas com 30 a 300 colônias. Para assegurar que algumas contagens de colônias estejam nessa faixa, o inóculo inicial é diluído várias vezes, em um processo chamado de **diluição seriada** (Figura 6.16).

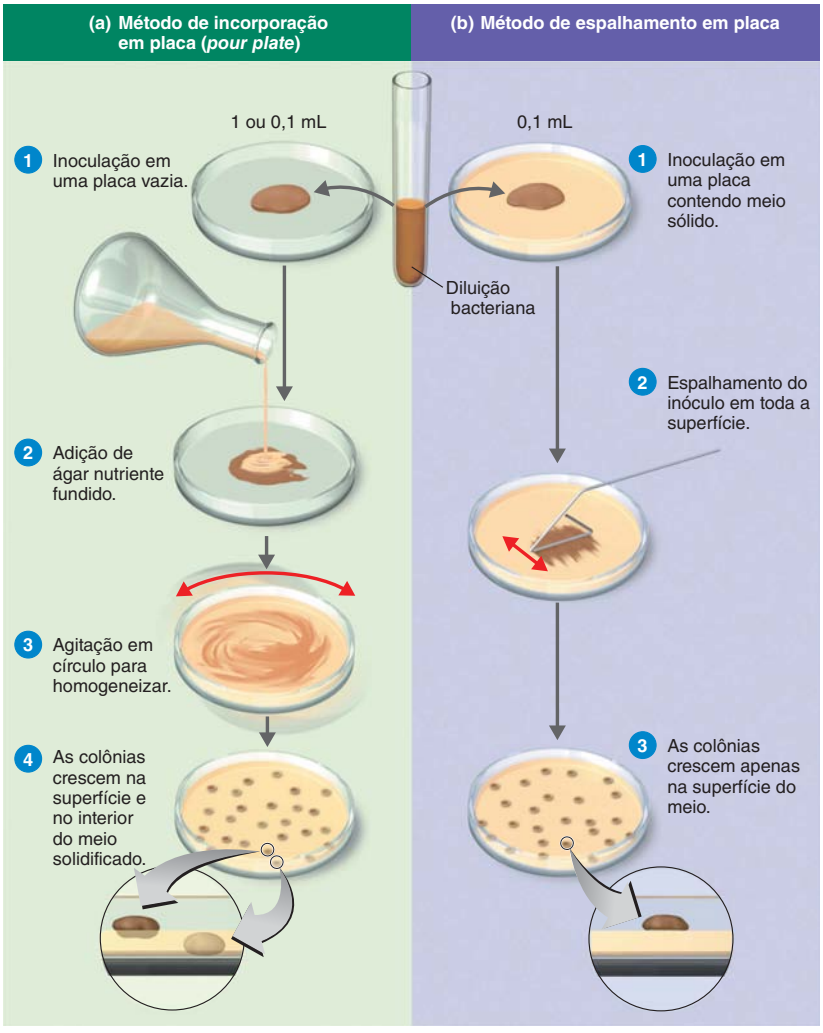


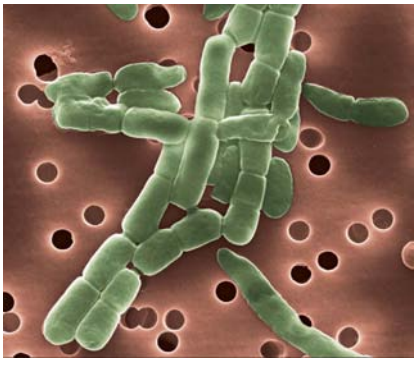
Figura 6.17 **Métodos de preparação das placas para contagem.** **(a)** Método de incorporação em placa. **(b)** Método de espalhamento em placa.

P Em quais circunstâncias o método de incorporação em placa seria mais apropriado do que o método de espalhamento?

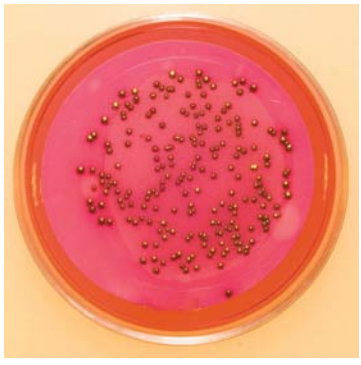
Diluições seriadas Digamos, por exemplo, que uma amostra de leite tem 10 mil bactérias por mililitro. Se 1 mL dessa amostra fosse semeado em placa, teoricamente 10 mil colônias deveriam se formar no meio da placa de Petri. Obviamente, isso não produziria uma placa contável. Se 1 mL dessa amostra fosse transferido para um tubo contendo 9 mL de água estéril, cada mililitro do fluido dentro do tubo conteria 1.000 bactérias. Se 1 mL dessa amostra fosse inoculado em uma placa de Petri, ainda teriam colônias demais na placa para a realização da contagem. Portanto, outra diluição deveria ser feita. Um mililitro contendo 1.000 bactérias deveria ser transferido para um segundo tubo de 9 mL de água. Cada mililitro nesse tubo conterá agora somente 100 bactérias, e se 1 mL do conteúdo do tubo fosse inoculado em placa, 100 colônias potenciais seriam formadas, um número facilmente contável.

Incorporação em placas (*pour plate*) e espalhamento em placas A contagem em placas é feita pelo método de incorporação em placas ou pelo método de espalhamento em placas. O **método de incorporação em placas** segue o procedimento mostrado na **Figura 6.17a**. Um mililitro ou 0,1 mL das diluições da suspensão bacteriana é introduzido em uma placa de Petri. O meio nutritivo, no qual o ágar é mantido líquido por aquecimento em banho-maria a 50°C, é vertido sobre a amostra, que é, então, misturada com o meio por agitação lenta da placa. Quando o ágar solidifica, a placa é incubada. Com a técnica de incorporação em placas, as colônias crescerão tanto dentro do ágar nutriente (a partir de células que ficaram em suspensão no meio nutritivo assim que o ágar solidificou) quanto na superfície da placa de ágar.

Essa técnica tem algumas desvantagens, pois alguns microrganismos relativamente sensíveis ao calor podem ser danificados pelo ágar fundido, sendo incapazes de formar colônias. Além disso, quando certos meios diferenciais são utilizados, a aparência diferenciada da colônia na superfície é essencial para fins diagnósticos. As colônias que se formam abaixo da



(a) A população bacteriana em corpos de água pode ser determinada passando-se uma amostra por um filtro de membrana. Aqui, as bactérias presentes em uma amostra de água de 100 mL foram retidas na superfície do filtro de membrana. Essas bactérias formam colônias visíveis quando colocadas na superfície de um meio adequado.



(b) Um filtro de membrana contendo bactérias em sua superfície, como descrito na parte (a), foi colocado em um ágar Endo. Este meio é seletivo para bactérias gram-positivas; fermentadores de lactose, como os coliformes, formam colônias características. Existem 214 colônias visíveis, de forma que podemos registrar a existência de 214 bactérias por 100 mL na amostra de água.

Figura 6.18 Contagem de bactérias por filtração.

P É possível realizar uma contagem por incorporação em uma placa de Petri comum com um inóculo de 10 mL? Explique.

superfície de uma placa por incorporação não são adequadas para esses testes. Para evitar esses problemas, o **método do espalhamento em placa** é utilizado com frequência (Figura 6.17b). Um inóculo de 0,1 mL é adicionado à superfície de um meio de ágar previamente solidificado. O inóculo é, então, espalhado de modo uniforme na superfície do meio com um bastão de vidro ou metal com um formato específico, esterilizado. Esse método espalha todas as colônias na superfície e evita o contato entre as células e o ágar fundido.

Filtração

Quando a quantidade de bactérias é muito pequena, como em lagos ou correntes de água relativamente puras, as bactérias podem ser contadas pelo método de **filtração** (**Figura 6.18**). Nessa técnica, pelo menos 100 mL de água são passados por um filtro de membrana fino, cujos poros são muito pequenos para permitirem a passagem de bactérias. Dessa forma, as bactérias são filtradas e ficam retidas na superfície do filtro. Esse filtro é, então, transferido para uma placa de Petri contendo meio nutriente, onde as colônias das bactérias presentes na superfície do filtro se desenvolvem. Esse método é aplicado frequentemente para a detecção e a enumeração de bactérias coliformes, que são indicadoras de contaminação fecal em alimento ou água (ver Capítulo 27). As colônias formadas por essas bactérias são distintivas quando é utilizado um meio nutriente diferencial. (As colônias mostradas na Figura 6.18b são exemplos de coliformes.)

O método do número mais provável

Outro método para a determinação do número de bactérias em uma amostra é o **método do número mais provável** (**MNP**), ilustrado na **Figura 6.19**. Essa técnica estatística tem como base o seguinte princípio: quanto maior o número de bactérias em uma amostra, maior será o número de diluições necessárias para reduzir a densidade até um ponto no qual mais nenhuma bactéria esteja presente nos tubos de diluição seriada. O MNP é utilizado quando os microrganismos não crescem em um meio sólido (como as bactérias quimioautotróficas nitrificantes). Também é prático quando o crescimento de bactérias em um meio líquido diferencial é utilizado para identificar microrganismos (como bactérias coliformes em água, que fermentam seletivamente lactose, produzindo ácido). O MNP fornece somente uma estimativa de 95% de probabilidade de uma população bacteriana estar em uma faixa determinada e que o MNP obtido é estatisticamente o número mais provável.

Contagem microscópica direta

No método conhecido como **contagem microscópica direta**, um determinado volume de uma suspensão bacteriana é colocado dentro de uma área definida em uma lâmina microscópica. Por considerações de tempo, esse método frequentemente é utilizado para contar o número de bactérias no leite. Uma amostra de 0,01 mL é espalhada em uma superfície de um centímetro quadrado da lâmina, um corante é adicionado para visualizar a bactéria, e a amostra é observada com lentes objetivas de imersão. Deve ser determinada a área de observação de cada região da lâmina. Após a contagem de diferentes regiões da lâmina, a média do número de bactérias por campo observado pode ser calculada. A partir desses resultados, o número de bactérias no centímetro quadrado contendo a amostra também pode ser calculado. Como essa área da lâmina continha 0,01 mL, o número de bactérias em cada mililitro da suspensão é o número de bactérias na amostra multiplicado por 100.

Uma lâmina especialmente projetada, chamada de *contador de células de Petroff-Hausser*, é utilizada nas contagens microscópicas diretas (**Figura 6.20**).

As bactérias móveis são difíceis de serem contadas por esse método e, como acontece com outros métodos microscópi-

Grupos de meios nutrientes (5 tubos por grupo)	Quantidade de inóculo adicionado	Número de tubos positivos em cada grupo
Grupo 1	10 mL	5
Grupo 2	1 mL	3
Grupo 3	0,1 mL	1

(a) Série de diluições do método do número mais provável (MPN).

Combinação de positivos	Índice de MPN /100 mL	Limites com confiabilidade de 95%	
		Inferior	Superior
4-2-0	22	6.8	50
4-2-1	26	9.8	70
4-3-0	27	9.9	70
4-3-1	33	10	70
4-4-0	34	14	100
5-0-0	23		70
5-0-1	31	10	70
5-0-2	43	14	100
5-1-0	33	10	100
5-1-1	46	14	120
5-1-2	63	22	150
5-2-0	49	15	150
5-2-1	70	22	170
5-2-2	94	34	230
5-3-0	79	22	220
5-3-1	110	34	250
5-3-2	140	52	400

(b) Tabela do MPN. A tabela do MPN nos permite calcular para uma amostra os números microbianos que estatisticamente são os mais prováveis de terem levado aos resultados obtidos. O número de tubos positivos (amarelos) é anotado para cada grupo: no exemplo sombreado, 5, 3 e 1. Se levarmos esta combinação para a tabela do MPN, concluiremos que o índice do MPN para 100 mL é 110. Estatisticamente, isso significa que 95% das amostras de água que apresentaram esse resultado contêm 34 a 250 bactérias, com 110 sendo o número mais provável.

Figura 6.19 Método do número mais provável (MNP).

P Em quais circunstâncias o MNP é utilizado para determinar o número de bactérias em uma amostra?

cos, as células mortas acabam sendo contadas como vivas. Outra desvantagem é a necessidade de uma concentração de células bastante elevada para permitir uma contagem satisfatória – em torno de 10 milhões de bactérias por mililitro. A maior vantagem das contagens microscópicas é que um tempo de incubação não é requerido, e elas geralmente são reservadas para situações nas quais o tempo é essencial. Esse é o caso dos *contadores de células eletrônicos*, também conhecidos como *contadores Coulter*, que contam automaticamente o número de células em um volume líquido determinado. Esses instrumentos são utilizados em alguns laboratórios de pesquisa e em hospitais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que é difícil medir de forma realista o crescimento de um fungo filamentoso isolado pelo método de contagem em placas? **6-16**

Determinação do número de bactérias por métodos indiretos

Não é sempre necessário contar as células microbianas para estimar seu número. Na pesquisa e na indústria, o número e a atividade dos microrganismos também são determinados por alguns dos métodos indiretos seguintes.

Turbidimetria

Para alguns tipos de experimentos, estimar a **turbidez** é uma maneira prática de monitorar o crescimento bacteriano. À medida que as bactérias se multiplicam em um meio líquido, o meio se torna turvo ou opaco com as células.

O instrumento utilizado para medir a turbidez é um *espectrofotômetro* (ou colorímetro). No espectrofotômetro, um feixe de luz é transmitido através de uma suspensão bacteriana até um detector fotossensível (**Figura 6.21**). Com o aumento do número de bactérias, menos luz atingirá o detector. Essa alteração da luz será registrada na escala do instrumento como a *porcentagem de transmissão* (*%T*). Também será registrada na escala do instrumento uma expressão logarítmica, chamada de *absorbância* (algumas vezes denominada *densidade óptica*, ou DO). A absorbância é utilizada para representar graficamente o crescimento bacteriano. Quando as bactérias estão em crescimento logarítmico ou em declínio, o gráfico da absorbância em função do tempo será uma linha quase reta. Se as leituras de absorbância forem combinadas com contagens em placas da mesma cultura, essa correlação poderá ser utilizada para estimativas futuras do número de bactérias obtidas pela medida de turbidimetria.

Mais de um milhão de células por mililitro devem estar presentes para que os primeiros sinais de turbidez sejam visíveis. Em torno de 10 milhões a 100 milhões de células por mililitro são necessários para que uma suspensão seja turva o suficiente para possibilitar uma leitura no espectrofotômetro. Portanto, a turbidimetria não é uma medida útil de contaminação de líquidos por um número relativamente pequeno de bactérias.

Caso clínico

As bactérias presentes nas culturas de sangue e cateteres fluorescem sob luz ultravioleta. Os resultados das culturas mostram que *P. fluorescens* está presente no sangue de 15 pacientes, em 17 cateteres, e no sangue e no cateter de 4 pacientes. As bactérias sobreviveram mesmo após a heparina sofrer *recall*. O Dr. MacGruder gostaria de ter alguma ideia de quantas bactérias estão colonizando o cateter de um paciente. Como a quantidade de nutrientes presentes no cateter de um paciente é mínima, ele conclui que as bactérias crescem lentamente. Ele faz alguns cálculos com base no pressuposto de que cinco células de *Pseudomonas*, com um tempo de geração de 35 horas, podem ter sido originalmente introduzidas nos cateteres.

Aproximadamente quantas células existirão após um mês?

150 162 170 172

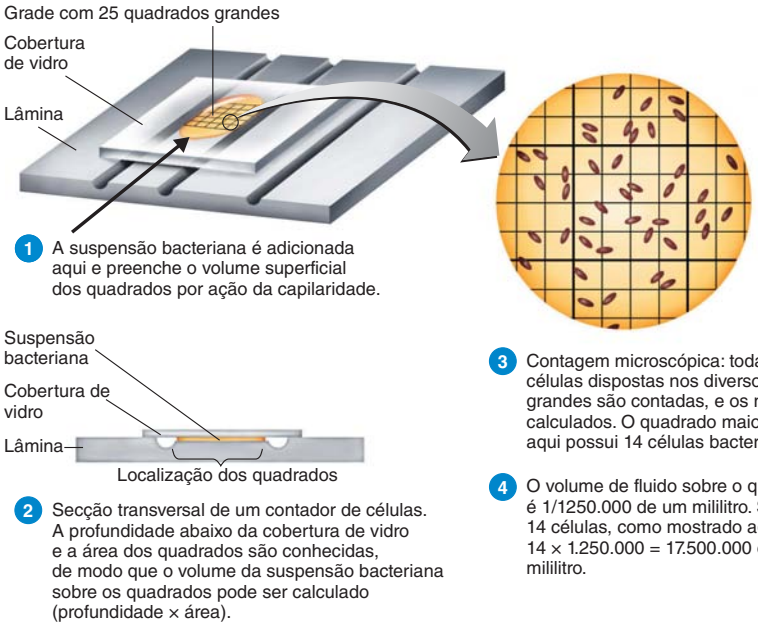


Figura 6.20 Contagem microscópica direta de bactérias, utilizando um contador de células de Petroff-Hausser. O número médio de células no quadrado grande multiplicado pelo fator 1.250.000 fornece o número de bactérias por mililitro.

P Esse tipo de contagem, apesar das suas desvantagens óbvias, frequentemente é utilizado para estimar a população bacteriana em laticínios. Por quê?

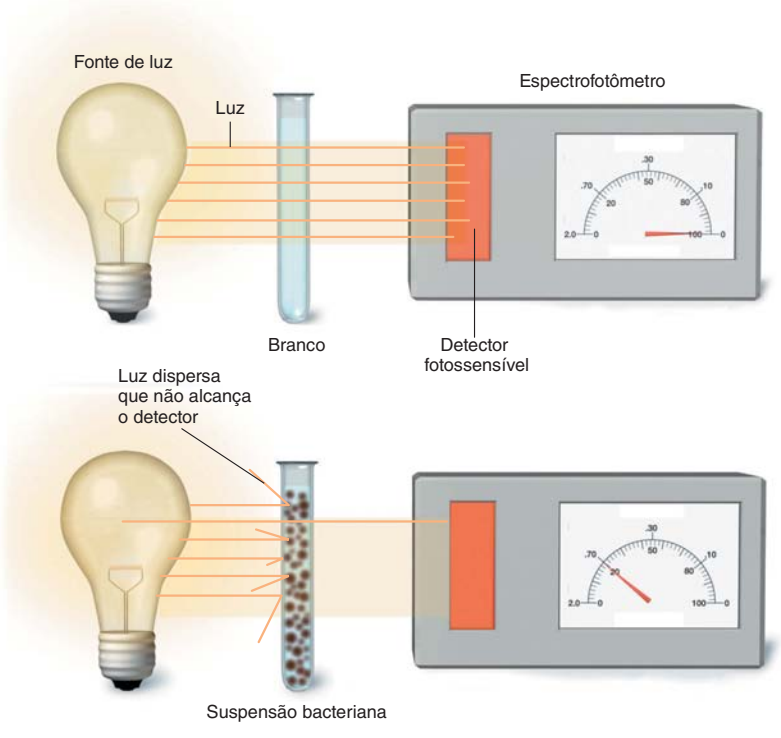


Figura 6.21 Determinação do número de bactérias por turbidimetria. A quantidade de luz que chega ao detector fotossensível no espectrofotômetro é inversamente proporcional ao número de bactérias sob condições padronizadas. Quanto menos luz é transmitida, mais bactérias estão presentes na amostra. A turbidez da amostra pode ser expressa na forma de 20% de transmissão ou de 0,7 de absorbância. As leituras de absorbância têm base logarítmica e, às vezes, são úteis para a realização de um gráfico.

P Por que a turbidimetria apresenta maior utilidade na determinação da contaminação de líquidos por grandes números de bactérias do que por pequenos números?

Atividade metabólica

Outra maneira indireta de estimar o número de bactérias é medir a *atividade metabólica* de uma população. Esse método assume que a quantidade de um produto metabólico determinado, como um ácido ou CO_2, é diretamente proporcional ao número de bactérias presentes. Um exemplo de uma aplicação prática de um teste metabólico é o ensaio microbiológico (descrito na p. 158), no qual a produção de ácido é utilizada para se determinar as quantidades de vitaminas.

Peso seco

Para bactérias e fungos filamentosos, os métodos comuns de medida são menos satisfatórios. Uma contagem em placas não poderia medir esse aumento em massa micelial. Nas contagens em placas de actinomicetos (ver Figura 11.26, p. 313) e fungos, o número de esporos assexuados é mais frequentemente contado como alternativa. Essa não é uma boa medida do crescimento. Uma das melhores maneiras de medir o crescimento de organismos filamentosos é pelo *peso seco*. Neste procedimento, os fungos são removidos do meio de crescimento, filtrados para a remoção de outros materiais e secos em um dessecador, sendo, então, pesados. Para bactérias, o mesmo procedimento básico é seguido.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Os métodos diretos geralmente requerem um tempo de incubação para obter colônias. Por que isso não é sempre viável para a análise de alimentos? **6-17**
- Se não existe um método adequado para analisar a quantidade de vitamina de um produto, qual seria então o melhor método para determinar essa quantidade? **6-18**

* * *

Você adquiriu um conhecimento básico sobre os fatores para o crescimento microbiano e como ele pode ser medido. No Capítulo 7, analisaremos como esse crescimento é controlado em laboratórios, hospitais, indústrias e em nossas casas.

Caso clínico resolvido

Os biofilmes são acumulações densas de células. Cinco células podem passar por 20 gerações em um mês, produzindo $7{,}79 \times 10_6$ células. Agora, o Dr. MacGruder sabe que as bactérias *P. fluorescens* estão presentes nos cateteres de longa duração dos pacientes. Ele ordena que os cateteres sejam substituídos e pede ao CDC que examine os cateteres removidos por meio de microscopia eletrônica de varredura. Eles descobrem que *P. fluorescens* colonizou o interior dos cateteres formando biofilmes. Em seu relatório apresentado ao CDC, o Dr. MacGruder explica que a bactéria *P. fluorescens* pode ter entrado na corrente sanguínea desses pacientes na mesma época do primeiro surto, mas não em quantidades suficientes para provocar sintomas naquela época. A formação de biofilmes possibilita que as bactérias persistam nos cateteres dos pacientes. Ele observa que estudos prévios de microscopia eletrônica indicam que quase todos os cateteres vasculares de longa duração se tornam colonizados por microrganismos que estão embebidos em uma camada de biofilme, e foi relatado que a heparina estimula a formação desses biofilmes. O Dr. MacGruder conclui que as bactérias presentes no biofilme foram desalojadas por soluções intravenosas não contaminadas, administradas subsequentemente, sendo liberadas na corrente sanguínea e, por fim, causando infecção meses após a colonização inicial.

150 162 170 172

Resumo para estudo

Fatores necessários para o crescimento (pp. 150-156)

1. O crescimento de uma população é o aumento do número de células.
2. Os fatores para o crescimento microbiano são físicos e químicos.

Fatores físicos (pp. 150-153)

3. De acordo com as faixas de temperatura preferidas, os microrganismos são classificados como psicrófilos (vivem em baixas temperaturas), mesófilos (vivem em temperaturas moderadas) e termófilos (vivem em altas temperaturas).
4. A temperatura mínima de crescimento é a temperatura mais baixa que permite o crescimento da espécie; a temperatura ótima de crescimento é aquela em que o organismo melhor se reproduz; a temperatura máxima de crescimento é a maior temperatura em que o crescimento é possível.
5. A maioria das bactérias cresce melhor em valores de pH entre 6,5 e 7,5.
6. Em uma solução hipertônica, a maioria dos microrganismos sofre plasmólise; os halofílicos podem tolerar concentrações elevadas de sais.

Fatores químicos (pp. 154-156)

7. Todos os organismos requerem uma fonte de carbono; os quimio-heterotróficos utilizam uma molécula orgânica e os autotróficos em geral, utilizam o dióxido de carbono.
8. O nitrogênio é necessário para a síntese de proteínas e ácidos nucleicos. O nitrogênio pode ser obtido a partir da decomposição de proteínas ou a partir de NH^{4+} ou NO^{3-}; algumas bactérias são capazes de fixar nitrogênio (N^2).
9. De acordo com as necessidades de oxigênio, os organismos são classificados como aeróbios obrigatórios, anaeróbios facultativos, anaeróbios obrigatórios, anaeróbios aerotolerantes e microaerofílicos.
10. Os aeróbios, anaeróbios facultativos e anaeróbios aerotolerantes precisam das enzimas superóxido dismutase ($2\ O_2^- + 2\ H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$) e catalase ($2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$) ou peroxidase ($H_2O_2 + 2\ H^+ \rightarrow 2\ H_2O$).
11. Outros compostos químicos requeridos para o crescimento microbiano incluem enxofre, fósforo, elementos-traço e, para alguns microrganismos, fatores de crescimento orgânicos.

Biofilmes (pp. 156-157)

1. Os microrganismos se aderem a superfícies e se acumulam na forma de biofilmes nas superfícies sólidas em contato com a água.
2. A maioria das bactérias vive em biofilmes.
3. Os micróbios em biofilmes são mais resistentes aos antibióticos do que os micróbios natatórios de vida livre.

Meio de cultura (pp. 157-162)

1. Um meio de cultura é qualquer material preparado para o crescimento de bactérias em laboratório.
2. Os microrganismos que crescem e se multiplicam na superfície ou dentro de um meio de cultura são conhecidos como cultura.
3. O ágar é um agente solidificante comum utilizado nos meios de cultura.

Meio quimicamente definido (p. 158)

4. Um meio quimicamente definido é aquele no qual a composição química exata é conhecida.

Meio complexo (p. 158)

5. Um meio complexo é aquele cuja composição química exata varia levemente de um lote para outro.

Meios e métodos para o crescimento anaeróbio (pp. 159-160)

6. Os meios redutores removem quimicamente o oxigênio molecular (O_2), que poderia interferir com o crescimento de anaeróbios.
7. Placas de Petri podem ser incubadas em jarras anaeróbias, câmaras anaeróbias ou OxyPlate.

Técnicas especiais de cultura (p. 160)

8. Algumas bactérias parasitos ou fastidiosas devem ser cultivadas em animais vivos ou culturas de células.
9. Incubadores de CO_2 ou jarras com vela são utilizados para o crescimento de bactérias que requerem uma concentração elevada de CO_2.
10. Procedimentos e equipamentos para minimizar a exposição a microrganismos patogênicos são classificados como níveis de biossegurança de 1 a 4.

Meios de cultivo seletivo e diferencial (pp. 160-161)

11. Por inibição de microrganismos indesejados com sais, corantes ou outros compostos químicos, os meios seletivos permitem o crescimento somente dos microrganismos de interesse.
12. Os meios diferenciais são utilizados para distinguir microrganismos diferentes.

Cultura de enriquecimento (pp. 161-162)

13. Uma cultura de enriquecimento é utilizada para favorecer o crescimento de um microrganismo específico em uma cultura mista.

Obtenção de culturas puras (p. 162-163)

1. Uma colônia é uma massa visível de células microbianas teoricamente originadas de uma célula.
2. Culturas puras normalmente são obtidas pelo método de esgotamento em placa.

Preservação de culturas bacterianas (p. 163)

1. Os micróbios podem ser preservados por longos períodos de tempo por ultracongelamento ou liofilização (criodessecação).

Crescimento de culturas bacterianas (p. 163)

Divisão bacteriana (pp. 163-164)

1. O método normal de reprodução das bactérias é a fissão binária, na qual uma única célula se divide dando origem a duas células idênticas.
2. Algumas bactérias se reproduzem por brotamento, formação de esporos aéreos ou fragmentação.

Tempo de geração (pp. 164-165)

3. O tempo requerido para uma célula se dividir ou uma população duplicar de tamanho é conhecido como tempo de geração.

Representação logarítmica de populações bacterianas (p. 165)

4. A divisão bacteriana ocorre conforme uma progressão logarítmica (duas células, quatro células, oito células, etc.).

Fases de crescimento (p. 165-166)

5. Durante a fase lag, ocorre pouca ou nenhuma alteração no número de células, porém a atividade metabólica é intensa.
6. Durante a fase log, as bactérias se multiplicam em alta velocidade, considerado as condições fornecidas pelo meio.
7. Durante a fase estacionária, há um equilíbrio entre a divisão e a morte celular.
8. Durante a fase de morte celular, o número de mortes excede o número de novas células formadas.

Medida direta do crescimento microbiano (pp. 166-170)

9. Uma contagem em placas heterotróficas reflete o número de microrganismos viáveis e assume que cada bactéria se desenvolve em uma colônia; as contagens em placas são expressas como os números de unidades formadoras de colônias (UFCs).
10. Uma contagem em placas pode ser feita pelos métodos de incorporação em placa ou esgotamento em placa.
11. Na filtração, bactérias são retidas na superfície de um filtro de membrana e, posteriormente, transferidas para um meio de cultura para crescimento e contagem.
12. O método do número mais provável (MNP) pode ser utilizado para microrganismos que crescem em meio líquido; é uma determinação estatística.
13. Na contagem microscópica direta, os microrganismos em um determinado volume de uma suspensão bacteriana são contados com a utilização de uma lâmina especialmente desenvolvida.

Determinação do número de bactérias por métodos indiretos (pp. 170-172)

14. Um espectrofotômetro é utilizado na determinação da turbidez pela medida da quantidade de luz que atravessa uma suspensão de células.
15. Uma maneira indireta de estimar o número de bactérias é a medida da atividade metabólica da população (p. ex., a produção de ácido ou o consumo de oxigênio).
16. Para organismos filamentosos, como fungos, a medida do peso seco é um método conveniente de determinação do crescimento.

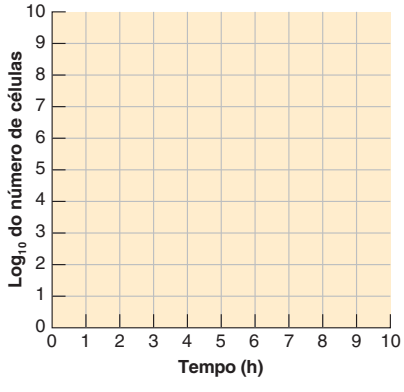
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão, no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Descreve a fissão binária.
2. Os macronutrientes (necessários em quantidades relativamente maiores) com frequência são citados como CHONPS. O que cada uma dessas letras significa e por que esses elementos são necessários para a célula?
3. Defina e explique a importância de cada um dos itens seguintes:
   a. catalase.
   b. peróxido de hidrogênio.
   c. peroxidase.
   d. radical superóxido.
   e. superóxido dismutase.
4. Sete métodos de medida do crescimento microbiano foram explicados neste capítulo. Classifique-os como diretos ou indiretos.
5. Por ultracongelamento, as bactérias podem ser armazenadas sem danos durante longos períodos. Por que a refrigeração e o congelamento preservam os alimentos?
6. Um padeiro inoculou acidentalmente uma torta de creme com seis células de *S. aureus*. Se *S. aureus* tem um tempo de geração de 60 minutos, quantas células estarão na torta de creme após 7 horas?
7. A adição de nitrogênio e o fósforo em praias após um derramamento de óleo favorece o crescimento de bactérias que degradam naturalmente o óleo. Explique por que essas bactérias não crescem se o nitrogênio e o fósforo não forem adicionados.
8. Diferencie os meios complexos e quimicamente definidos.
9. DESENHE Desenhe as seguintes curvas de crescimento para *E.* coli, começando com 100 células e apresentando um tempo de geração de 30 minutos a 35°C, 60 minutos a 20°C e 3 horas a 5°C.
   a. As células são incubadas por 5 horas a 35°C.
   b. Após 5 horas, a temperatura muda para 20°C durante 2 horas.
   c. Após 5 horas a 35°C, a temperatura muda para 5°C durante 2 horas e posteriormente para 35°C durante 5 horas.



10. NOMEIE Uma célula procariótica, vinda de algum planeta desconhecido, pegou uma carona para a Terra em uma nave espacial. O organismo é um psicrófilo, um halófilo obrigatório e um aeróbio obrigatório. Com base nessas características do micróbio, descreva o planeta.

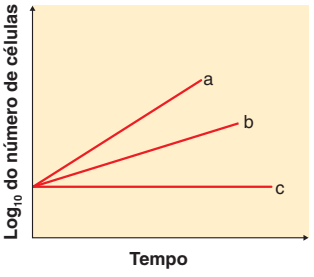
Múltipla escolha

Utilize as informações a seguir para responder às questões 1 e 2. Dois meios de cultura foram inoculados com quatro bactérias diferentes. Após a incubação, os seguintes resultados foram obtidos:

Organismos	Meio 1	Meio 2
Escherichia coli	Colônias vermelhas	Sem crescimento
Staphylococcus aureus	Sem crescimento	Crescimento
Staphylococcus epidermidis	Sem crescimento	Crescimento
Salmonella enterica	Colônias incolores	Sem crescimento

1. O meio de cultura 1 é:
   a. seletivo.
   b. diferencial
   c. seletivo e diferencial.
2. O meio de cultura 2 é:
   a. seletivo.
   b. diferencial
   c. seletivo e diferencial.

Utilize o gráfico a seguir para responder às questões 3 e 4:

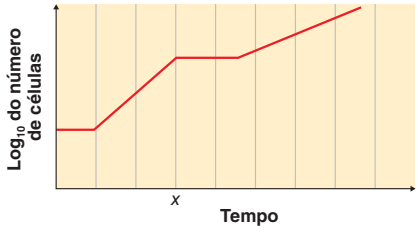


3. Em qual das retas a fase log de um termofílico incubado a temperatura ambiente está mais bem representada?
4. Em qual das retas a fase log de *Listeria monocytogenes* crescendo no corpo humano está mais bem representada?
5. Considere que você inoculou 100 células anaeróbias facultativas em um ágar nutriente e incubou a placa aerobiamente. Você, então, inoculou 100 células da mesma espécie em um nutriente ágar e incubou a segunda placa anaerobiamente. Após incubação durante 24 horas deverá ocorrer o aparecimento de:
   a. mais colônias na placa em aerobiose.
   b. mais colônias na placa em anaerobiose.
   c. o mesmo número de colônias em ambas as placas.
6. O termo *elementos-traço* se refere:
   a. aos elementos CHONPS.
   b. vitaminas.
   c. nitrogênio, fósforo e enxofre.
   d. a pequenas necessidades minerais.
   e. substâncias tóxicas.
7. Qual das temperaturas a seguir causaria a morte de um mesofílico?
   a. – 50°C
   b. 0°C
   c. 9°C
   d. 37°C
   e. 60°C

8. Qual das seguintes características *não* é de um biofilme?
   a. resistência a antibióticos.
   b. hidrogel.
   c. deficiência de ferro.
   d. *quorum sensing*.
9. Qual dos seguintes tipos de meio *não* poderia ser utilizado para cultivar aeróbios?
   a. meio seletivo.
   b. meio redutor.
   c. meio de enriquecimento.
   d. meio diferencial.
   e. meio complexo.
10. Um organismo que tem peroxidase e superóxido dismutase, mas não tem catalase provavelmente é um:
    a. aeróbio.
    b. anaeróbio aerotolerante.
    c. anaeróbio obrigatório.

Análise

1. *E. coli* foi incubada com aeração em um meio nutritivo contendo duas fontes de carbono, gerando a curva de crescimento representada a seguir.
   a. Explique o que aconteceu no tempo *x*.
   b. Qual substrato forneceu as "melhores" condições de crescimento para a bactéria? Como você chegou a essa conclusão?



2. *Clostridium* e *Streptococcus* são ambos catalase negativos. *Streptococcus* cresce por fermentação. Por que somente *Clostridium* é morto pelo oxigênio, ao passo que *Streptococcus* é capaz de sobreviver?
3. A maioria dos meios de laboratório contém carboidratos fermentáveis e peptona, pois a maior parte das bactérias requer carbono, nitrogênio e fontes de energia nessas formas. Como essas três necessidades são supridas em um meio mínimo contendo sais e glicose? (*Dica*: ver Tabela 6.2.)
4. O frasco A contém células de levedura em um caldo mínimo com sais e glicose incubado a 30°C com aeração. O frasco B contém células de levedura em um caldo mínimo com sais e glicose incubado a 30°C em uma jarra anaeróbia. As leveduras são anaeróbias facultativas.
   a. Qual cultura produziu mais ATP?
   b. Qual cultura produziu mais álcool?
   c. Qual cultura teve o tempo de geração mais curto?
   d. Qual cultura teve a maior massa celular?
   e. Qual cultura teve a maior absorbância?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Considere que, após lavar as mãos, você deixou dez células bacterianas em uma barra nova de sabonete. Então você decide fazer uma contagem em placa do sabonete após ele ter ficado na saboneteira por 24 horas. Você diluiu 1 g do sabonete 1:10^6 e semeou essa diluição em uma placa de ágar heterotrófica para contagem. Após 24 horas de incubação, foram contadas 168 colônias. Quantas bactérias existiam no sabonete? Como foram parar lá?
2. Lâmpadas de aquecimento normalmente são utilizadas em lanchonetes para manter os alimentos em uma temperatura de cerca de 50°C durante até 12 horas. O seguinte experimento foi conduzido para determinar se essa prática apresenta risco para a saúde.

   Pedaços de carne foram inoculados na sua superfície com 500 mil células bacterianas e incubados a 43 a 53°C para a determinação do limite de temperatura para o crescimento bacteriano. Os seguintes resultados foram obtidos com métodos-padrão de contagem em placas heterotróficas feitas com os pedaços de carne 6 e 12 horas após a inoculação.

		Bactérias por grama de carne após	
	Temp. (°C)	**6 H**	**12 H**
Staphylococcus aureus	43	140.000.000	740.000.000
	51	810.000	59.000
	53	650	300
Salmonella typhimurium	43	3.200.000	10.000.000
	51	950.000	83.000
	53	1.200	300
Clostridium perfringens	43	1.200.000	3.600.000
	51	120.000	3.800
	53	300	300

   Desenhe a curva de crescimento para cada organismo. Qual temperatura é recomendada? Considerando que a temperatura de cozimento destrói as bactérias, como essas bactérias poderiam contaminar os alimentos cozidos? Qual doença cada organismo causa? (*Dica:* ver Capítulo 25.)
3. O número de bactérias em amostras de saliva foi determinado por coleta da saliva, realização de diluições seriadas e inoculação em ágar nutriente pelo método de incorporação em placa. As placas foram incubadas aerobiamente durante 48 horas a 37°C.

	Bactérias por mL de saliva	
	Antes de utilizar enxaguante bucal	**Após utilizar enxaguante bucal**
Produto 1	$13{,}1 \times 10_6$	$10{,}9 \times 10_6$
Produto 2	$11{,}7 \times 10_6$	$14{,}2 \times 10_5$
Produto 3	$9{,}3 \times 10_5$	$7{,}7 \times 10_5$

   O que podemos concluir a partir desses dados? Todas as bactérias presentes em cada amostra de saliva cresceram?

Na clínica

Como enfermeira(o) responsável pelo controle de infecções hospitalares, você fica ciente de que 15 pacientes desenvolveram infecções por *Clostridium difficile* em um mês. Essa taxa de infecção é de 10 a cada 1.000 pacientes – quase 300% maior do que a média de 2,7 casos a cada 1.000 pacientes atendidos nos meses anteriores. Você solicita que seja realizada a limpeza dos quartos e dos equipamentos com um desinfetante a base de hipoclorito, em vez do desinfetante hospitalar padrão (quat) utilizado normalmente. No próximo mês, a taxa de infecção baixa para 3 casos a cada 1.000.

Dica: leia sobre cloros (p. 188) e quats (p. 191); ver Tabela 7.7.

7

Controle do crescimento microbiano

O controle científico do crescimento microbiano começou somente há cerca de 100 anos. Lembre-se, do Capítulo 1, que o trabalho de Pasteur sobre os microrganismos levou os cientistas a acreditarem que os micróbios seriam uma possível causa de doenças. Em meados de 1800, o médico húngaro Ignaz Semmelweis e o médico inglês Joseph Lister utilizaram essa ideia em algumas das primeiras práticas de controle microbiano para procedimentos médicos. Essas práticas incluíam a lavagem das mãos com o microbicida hipoclorito de cálcio [$Ca(OCl)_2$] e o uso de técnicas de **cirurgia asséptica** para prevenir a contaminação microbiana das feridas cirúrgicas. Naquele tempo, as infecções adquiridas em hospitais, ou *infecções nosocomiais,* eram a causa da morte em pelo menos 10% dos casos cirúrgicos, sendo ainda maiores, 25%, em mães em trabalho de parto. A falta de conhecimento em relação aos micróbios era tanta, que, durante a Guerra Civil Americana, entre uma incisão e outra, o cirurgião podia limpar o bisturi na sola da bota. Hoje sabemos que a lavagem das mãos é a melhor forma de prevenir a transmissão de patógenos, como o norovírus, mostrado na fotografia. O controle dos norovírus em superfícies ambientais é o assunto do Caso clínico.

Ao longo do último século, os cientistas continuaram a desenvolver uma série de métodos físicos e agentes químicos para controlar o crescimento microbiano. No Capítulo 20, discutiremos os métodos para o controle dos microrganismos após a infecção ocorrer, principalmente a antibioticoterapia.

Norovírus.

A terminologia do controle microbiano

OBJETIVO DO APRENDIZADO

7-1 Definir os seguintes termos essenciais relacionados ao controle microbiano: *esterilização*, *desinfecção*, *antissepsia*, *degerminação*, *sanitização*, *biocida*, *germicida*, *bacteriostase* e *assepsia*.

Uma palavra utilizada com frequência e, muitas vezes, incorretamente, em discussões sobre o controle do crescimento microbiano é *esterilização*. A **esterilização** é a remoção ou destruição de *todos* os microrganismos vivos. O aquecimento é o método mais comum usado para destruir microrganismos, incluindo as formas mais resistentes, como os endósporos. Um agente capaz de esterilizar é chamado de **esterilizante**. Líquidos ou gases podem ser esterilizados por filtração.

ASM: o crescimento de microrganismos pode ser controlado por métodos físicos, químicos, mecânicos ou biológicos.

As pessoas pensam que os alimentos enlatados à venda em supermercados são completamente estéreis. Na verdade, o tratamento com calor requerido para assegurar a esterilidade absoluta degradaria o alimento desnecessariamente. Em vez disso, o alimento é submetido apenas a uma quantidade de calor suficiente para destruir os endósporos de *Clostridium botulinum*, o qual pode produzir uma toxina letal. Esse tratamento limitado de calor é chamado de **esterilização comercial**. Os endósporos de várias bactérias termofílicas, capazes de causar deterioração de alimentos, mas não doenças em seres humanos, são consideravelmente mais resistentes ao calor do que *C. botulinum*. Se estiverem presentes, sobreviverão, mas sua sobrevivência normalmente não tem consequência prática; eles não crescerão nas temperaturas normais de armazenamento do alimento. Se os enlatados de um supermercado fossem incubados em temperaturas na faixa de crescimento dessas termófilas (acima de 45°C), uma grande quantidade de alimentos se deterioraria.

A esterilização completa muitas vezes não é necessária em outras situações. Por exemplo, as defesas normais do corpo podem lidar com alguns microrganismos que penetram em uma ferida cirúrgica. Um copo ou um garfo em um restaurante requerem apenas um controle microbiano suficiente para prevenir a transmissão de micróbios possivelmente patogênicos de uma pessoa a outra.

O controle direcionado à destruição de microrganismos nocivos é chamado de **desinfecção**. Esse termo normalmente se refere à destruição de patógenos na forma vegetativa (não formadores de endósporos), o que não é o mesmo que esterilidade completa. Processos de desinfecção podem ser realizados com o uso de substâncias químicas, radiação ultravioleta, água fervente ou vapor. Na prática, o termo é mais comumente aplicado ao uso de uma substância química (*desinfetante*) para tratar uma superfície inerte ou substância. Quando esse tratamento é direcionado aos tecidos vivos, é chamado de **antissepsia**, e as substâncias químicas são, então, chamadas de *antissépticos*. Assim, na prática, uma mesma substância química pode ser denominada desinfetante para certo uso e antisséptico para outro. É claro que muitos produtos apropriados para lavar uma mesa, por exemplo, seriam muito agressivos para serem usados sobre tecidos vivos.

Existem variações da desinfecção e da antissepsia. Por exemplo, quando alguém precisa receber uma injeção, a pele é limpa com álcool – o processo de **degerminação** (ou degermação), que resulta principalmente na remoção mecânica, em vez da destruição, da maioria dos microrganismos em uma área limitada. Os copos, as louças e os talheres dos restaurantes estão sujeitos à **sanitização**, que tem a finalidade de reduzir as contagens microbianas a níveis seguros de saúde pública e minimizar as chances de transmissão de doença de um usuário para outro. Isso normalmente é obtido por lavagem em altas temperaturas ou, no caso das louças em um bar, lavagem em uma pia seguida por imersão em um desinfetante químico.

A **Tabela 7.1** resume a terminologia relacionada ao controle do crescimento microbiano.

Os nomes dos tratamentos que causam a morte direta dos microrganismos possuem o sufixo *-cida*, significando morte. Um **biocida**, ou **germicida**, destrói os microrganismos (geralmente com determinadas exceções, como os endósporos); um *fungicida* destrói fungos; um *virucida* inativa vírus; e assim por diante. Outros tratamentos inibem apenas o crescimento e a multiplicação de bactérias; esses nomes apresentam o sufixo *-stá-*

Tabela 7.1 Terminologia relacionada ao controle do crescimento microbiano

	Definição	Comentários
Esterilização	Destruição ou remoção de todas as formas de vida microbiana, incluindo os endósporos, possivelmente com exceção dos príons.	Normalmente realizada com vapor sob pressão ou um gás esterilizante, como o óxido de etileno.
Esterilização comercial	Tratamento de calor suficiente para destruir os endósporos de *Clostridium botulinum* em alimentos enlatados.	Os endósporos mais resistentes de bactérias termófilas podem sobreviver, mas não germinarão e crescerão sob condições normais de armazenamento.
Desinfecção	Destruição de patógenos na forma vegetativa em objetos inanimados.	Pode fazer uso de métodos físicos ou químicos.
Antissepsia	Destruição de patógenos na forma vegetativa em tecidos vivos.	O tratamento é quase sempre por antimicrobianos químicos.
Degerminação	Remoção de microrganismos de uma área limitada, como a pele ao redor do local da aplicação de uma injeção.	Basicamente uma remoção mecânica feita com algodão embebido em álcool.
Sanitização	Tratamento destinado a reduzir as contagens microbianas nos utensílios alimentares a níveis seguros de saúde pública.	Pode ser feita por meio de lavagem em altas temperaturas ou imersão em um desinfetante químico.

Tabela 7.2 Taxa de morte microbiana exponencial: um exemplo

Tempo (min)	Mortes por minuto	Número de sobreviventes
0	0	1.000.000
1	900.000	100.000
2	90.000	10.000
3	9000	1000
4	900	100
5	90	10
6	9	1

tico ou *-stase,* significando interrupção ou estabilidade, como na **bacteriostase**. Uma vez que um agente bacteriostático é removido, o crescimento é retomado.

Sepse, do termo grego para estragado ou podre, indica contaminação bacteriana, como nas fossas sépticas para tratamento de esgoto. (O termo é também utilizado para descrever uma condição de doença; ver Capítulo 23, p. 639.) *Asséptico* significa que um objeto ou área está livre de patógenos. **Assepsia** é a ausência de contaminação significativa (ver Capítulo 1). Técnicas assépticas são importantes em cirurgia para minimizar a contaminação dos instrumentos, da equipe cirúrgica e do paciente.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A definição comum de esterilização é a remoção ou destruição de todas as formas de vida microbiana; como podem existir exceções práticas para essa definição simples? **7-1**

A taxa de morte microbiana

OBJETIVO DO APRENDIZADO

7-2 Descrever os padrões de morte microbiana ocasionados pelos tratamentos com agentes de controle microbiano.

Quando as populações bacterianas são aquecidas ou tratadas com substâncias químicas antimicrobianas, elas normalmente morrem em uma taxa constante. Por exemplo, suponha que uma população de um milhão de microrganismos foi tratada por um minuto e 90% da população morreu. Restam agora 100 mil microrganismos. Se a população for tratada por mais um minuto, 90% *desses* micróbios morrem, restando 10.000 sobreviventes. Em outras palavras, para cada minuto em que o tratamento é aplicado, 90% da população remanescente é morta (**Tabela 7.2**). Se a curva de morte for representada logaritmicamente, a taxa de morte aparece constante, como mostrado pela linha reta na **Figura 7.1a**.

Vários fatores influenciam a efetividade dos tratamentos antimicrobianos:

- *O número de micróbios*. Quanto mais microrganismos existem no início, mais tempo é necessário para eliminar a população inteira (Figura 7.1b).
- *Influências ambientais*. A maioria dos desinfetantes atua melhor em soluções aquecidas.

A presença de matéria orgânica frequentemente inibe a ação dos antimicrobianos químicos. Em hospitais, a presença de matéria orgânica, como sangue, vômito ou fezes, influencia a seleção de desinfetantes. Os micróbios em biofilmes de superfícies, quando envolvidos pela matriz mucoide (ver p. 156), são de difícil acesso para os biocidas atuarem com eficiência. Uma vez que sua atividade é condicionada a reações químicas dependentes de temperatura, os desinfetantes agem melhor em condições climáticas mais quentes.

A natureza do meio de suspensão também é um fator importante no tratamento com calor. Gorduras e proteínas são especialmente protetoras, e um meio rico nessas substâncias protege os microrganismos que, dessa forma, terão uma taxa de sobrevivência maior. O calor também é quantitativamente mais eficiente sob condições ácidas.

- *Tempo de exposição*. As substâncias químicas antimicrobianas frequentemente requerem um maior tempo de exposição, a fim de afetarem os micróbios mais resistentes ou os endósporos. Ver discussão sobre tratamentos equivalentes, na página 182.
- *Características microbianas*. A seção que conclui este capítulo discute como as características microbianas interferem na escolha dos métodos de controle químicos e físicos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como é possível que uma solução com um milhão de bactérias não demore mais tempo para ser esterilizada que uma solução com meio milhão de bactérias? **7-2**

Ações dos agentes de controle microbiano

OBJETIVO DO APRENDIZADO

7-3 Descrever os efeitos dos agentes de controle microbiano sobre as estruturas celulares.

Nesta seção, examinaremos os modos como vários agentes realmente destroem ou inibem os microrganismos.

Caso clínico: uma epidemia escolar

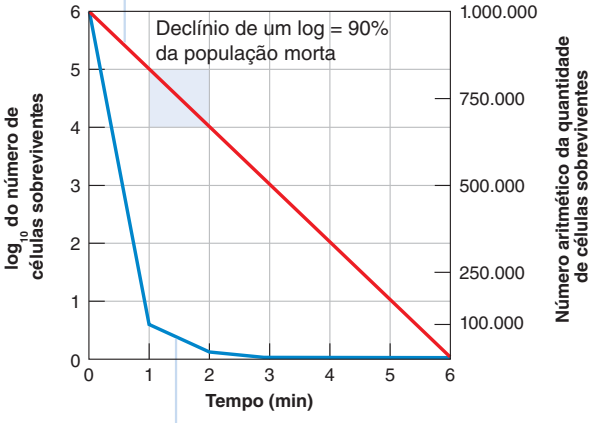
São 9 horas da manhã de uma quarta-feira, e Amy Garza, a enfermeira da Escola Primária Westview, em Rockville, Maryland, está ao telefone desde que chegou ao trabalho, às 7 da manhã. Em duas horas, ela recebeu relatos de estudantes incapazes de comparecerem à escola devido a algum tipo de doença gastrintestinal. Todos apresentaram os mesmos sintomas: náuseas e vômitos, diarreia e febre baixa. Ao pegar o telefone para informar o diretor da escola sobre a situação, Amy recebe a oitava ligação do dia. Keith Jackson, professor da primeira série que está doente e afastado da escola desde a segunda-feira, liga para Amy para avisá-la que seu médico enviou uma amostra de fezes para ser analisada em um laboratório. O resultado retornou positivo para norovírus.

O que é um norovírus? Leia mais para descobrir.

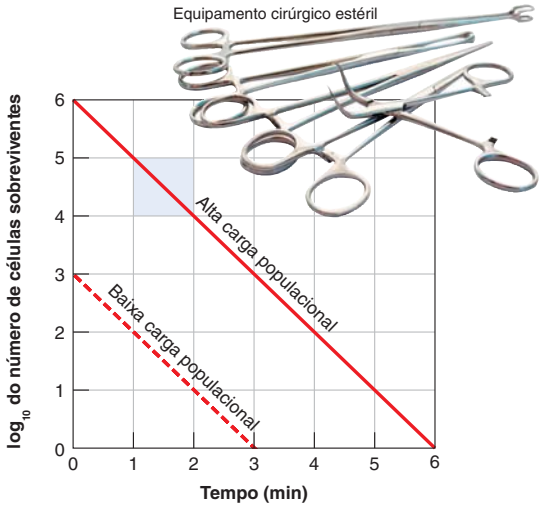
FIGURA DE BASE 7.1

Refutando a teoria da geração espontânea

A representação **logarítmica** (**linha vermelha**) de uma curva de morte microbiana típica resulta em uma linha reta.



(a) A representação **aritmética** (**linha azul**) de uma curva de morte microbiana típica é impraticável: em 3 minutos a população de 1.000 células estaria a apenas um centésimo da distância gráfica entre 100.000 e a linha de base.



(b) A representação logarítmica (em **vermelho**) revela que se a taxa de morte é a mesma, será preciso mais tempo para se destruir todos os membros de uma população grande do que de uma pequena, utilizando tratamentos por calor ou químicos.

CONCEITOS-CHAVE

- As populações bacterianas geralmente morrem em uma taxa constante quando aquecidas ou quando tratadas com substâncias químicas antimicrobianas.
- É necessária a utilização de números logarítmicos para representar graficamente populações microbianas de forma eficiente.
- A compreensão das curvas de morte para populações microbianas, incluindo os elementos de tempo e tamanho inicial da população, é especialmente útil na preservação de alimentos e na esterilização de meios ou suprimentos médicos.

Alimentos preservados pelo calor.

Alteração na permeabilidade da membrana

A membrana plasmática de um microrganismo (ver Figura 4.14, p. 86), localizada no interior da parede celular, é o alvo de muitos agentes de controle microbiano. Essa membrana regula ativamente a passagem de nutrientes para o interior da célula e a eliminação celular de dejetos. Danos aos lipídeos ou às proteínas da membrana plasmática por agentes antimicrobianos causam o extravasamento do conteúdo celular no meio circundante e interferem no crescimento da célula.

Danos às proteínas e aos ácidos nucleicos

As bactérias algumas vezes são vistas como "pequenos pacotes de enzimas". As enzimas, que são principalmente proteínas, são vitais para todas as atividades celulares. Lembre-se que as propriedades funcionais das proteínas resultam de sua forma tridimensional (ver Figura 2.15, p. 43). Essa forma é mantida por ligações químicas que unem as porções adjacentes da cadeia de aminoácidos, à medida que ela se dobra sobre si mesma. Algumas dessas ligações são ligações de hidrogênio, que são suscetíveis ao rompimento pelo calor ou por certos produtos químicos; o rompimento resulta em desnaturação da proteína. As ligações covalentes, que são mais fortes, também estão sujeitas ao ataque. Por exemplo, as ligações dissulfeto, que desempenham um papel importante na estrutura das proteínas ao unir os aminoácidos com grupos sulfidrila expostos (—SH), podem ser rompidas por certos produtos químicos ou calor suficiente.

Os ácidos nucleicos DNA e RNA são os transportadores da informação genética celular. Danos a esses ácidos nucleicos por calor, radiação ou substâncias químicas frequentemente são letais para a célula, que não pode mais se replicar, nem realizar funções metabólicas normais, como a síntese de enzimas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Um agente químico de controle microbiano que afeta a membrana plasmática de microrganismos também é capaz de afetar os seres humanos? **7-3**

Métodos físicos de controle microbiano

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **7-4** Comparar a eficácia do calor úmido (fervura, autoclavação, pasteurização) e do calor seco.
- **7-5** Descrever como filtração, baixas temperaturas, alta pressão, dessecação e pressão osmótica suprimem o crescimento microbiano.
- **7-6** Explicar como a radiação destrói as células.

Já na Idade da Pedra, era provável que os seres humanos utilizassem algum método físico de controle microbiano para preservar os alimentos. A secagem (dessecação) e o uso do sal (pressão osmótica) provavelmente estiveram entre as técnicas iniciais.

Ao selecionar métodos de controle microbiano, é preciso considerar os efeitos desses métodos sobre outras coisas, além dos microrganismos. Por exemplo, certas vitaminas ou antibióticos em uma solução podem ser inativados pelo calor. Muitos materiais de laboratório ou hospitalares, como as sondas de borracha e látex, são danificados por ciclos repetidos de aquecimento. Existem também considerações econômicas; por exemplo, pode ser mais barato usar instrumentos plásticos pré-esterilizados, descartáveis, do que lavar e reesterilizar repetidamente objetos de vidro.

Calor

Uma visita a qualquer supermercado demonstrará que a preservação pelo uso de calor em alimentos enlatados representa um dos métodos mais comuns de conservação de alimentos. Meios de cultura e vidrarias de laboratório, assim como muitos instrumentos hospitalares, também são normalmente esterilizados pelo calor. O calor aparentemente destrói os microrganismos pela desnaturação de suas enzimas, o que resulta em mudanças na forma tridimensional dessas proteínas, inativando-as (ver Figura 5.6, p. 115).

A resistência ao calor varia entre diferentes microrganismos; essas diferenças podem ser expressas pelo conceito de ponto de morte térmica. O **ponto de morte térmica** (**PMT**) é a menor temperatura em que todos os microrganismos em uma suspensão líquida específica serão destruídos em 10 minutos.

Outro fator a ser considerado na esterilização é o tempo requerido para o material se tornar estéril. Esse período é expresso como **tempo de morte térmica** (**TMT**), o tempo mínimo em que todas as bactérias em uma cultura líquida específica serão destruídas, em uma dada temperatura. Ambos o PMT e o TMT são orientações úteis, que indicam a severidade do tratamento necessário para destruir uma dada população de bactérias.

O **tempo de redução decimal** (**TRD,** ou *valor D*) é um terceiro conceito relacionado à resistência bacteriana ao calor. TRD é o tempo, em minutos, em que 90% de uma população de bactérias em uma dada temperatura será destruída (na Tabela 7.2 e na Figura 7.1a, o TRD é 1 minuto). No Capítulo 28, você pode encontrar uma importante aplicação do TRD na indústria de enlatados.

Esterilização por calor úmido

O calor úmido destrói os microrganismos principalmente através da coagulação das proteínas (desnaturação), causada pela quebra das ligações de hidrogênio que mantêm as proteínas em sua estrutura tridimensional. Esse processo de coagulação é familiar a qualquer pessoa que já observou uma clara de ovo fritando.

Um tipo de "esterilização" por calor úmido é a fervura, que destrói as formas vegetativas dos patógenos bacterianos, quase todos os vírus e os fungos e seus esporos dentro de cerca de 10 minutos, normalmente muito mais rápido. O vapor de fluxo livre (não pressurizado) é equivalente em temperatura à água fervente. Os endósporos e alguns vírus, contudo, não são destruídos tão rapidamente. Por exemplo, alguns endósporos bacterianos podem resistir à fervura por mais de 20 horas. Desse modo, a fervura nem sempre é um procedimento confiável de esterilização. Todavia, a fervura breve, mesmo em altitudes elevadas, destruirá a maioria dos patógenos. O uso da fervura para sanitizar mamadeiras de bebê é um exemplo conhecido.

A esterilização confiável com calor úmido requer temperaturas mais elevadas que a da água fervente. Essas altas temperaturas são mais comumente atingidas pelo vapor sob pressão em uma **autoclave** (**Figura 7.2**). A autoclavação é o método de preferência para a esterilização em ambientes de cuidados da saúde, a menos que o material a ser esterilizado possa ser danificado pelo calor ou pela umidade. Quanto maior a pressão na autoclave, maior a temperatura. Por exemplo, quando o vapor de fluxo livre a uma temperatura de 100°C é colocado sob uma pressão de 1 atmosférica acima da pressão ao nível do mar – isto é, cerca de 15 libras de pressão por polegada quadrada (psi) – a temperatura sobe para 121°C. Aumentando a pressão para 20 psi, a temperatura sobe para 126°C. As relações entre temperatura e pressão são mostradas na **Tabela 7.3**.

A esterilização com autoclave é mais eficaz quando os organismos estão em contato direto com o vapor ou estão contidos em um pequeno volume de solução aquosa (constituída primariamente por água). Sob essas condições, o vapor a uma pressão em torno de 15 psi (121°C) destruirá *todos* os organismos (com exceção dos príons, ver p. 195) e seus endósporos em cerca de 15 minutos. A esterilização da superfície de um sólido requer que o vapor esteja, de fato, em contato com ele. Para a esterilização de vidros secos, bandagens e similares, deve-se ter o cuidado de assegurar que o vapor entre em contato com todas as superfícies. Por exemplo, folhas de papel alumínio são impermeáveis ao vapor, e não devem ser usadas para embalar materiais que serão esterilizados; em vez disso, deve-se usar papel comum. Também deve-se tomar o cuidado em evitar a retenção de ar na parte superior do recipiente seco: o ar retido não será substituído pelo vapor, um vez que o vapor é mais leve do que ar. O ar aprisionado é o equivalente a um pequeno forno de ar quente que, como veremos em breve, requer uma temperatura maior e mais tempo para esterilizar os materiais. Os recipientes que podem aprisionar ar devem ser colocados em uma posição invertida, para que o vapor force o ar para fora. Os produtos que não permitem a penetração de umidade, como o óleo mineral ou a vaselina, não são esterilizados pelos mesmos métodos utilizados para soluções aquosas. As grandes autoclaves industriais são chamadas de *retortas* (ver Figura 7.2), mas os mesmos princípios aplicados para a panela de pressão doméstica comum são utilizados na produção de conservas caseiras de alimentos.

A autoclave é um método usado para esterilizar meios de cultura, instrumentos, vestimentas, equipamento intravenoso,

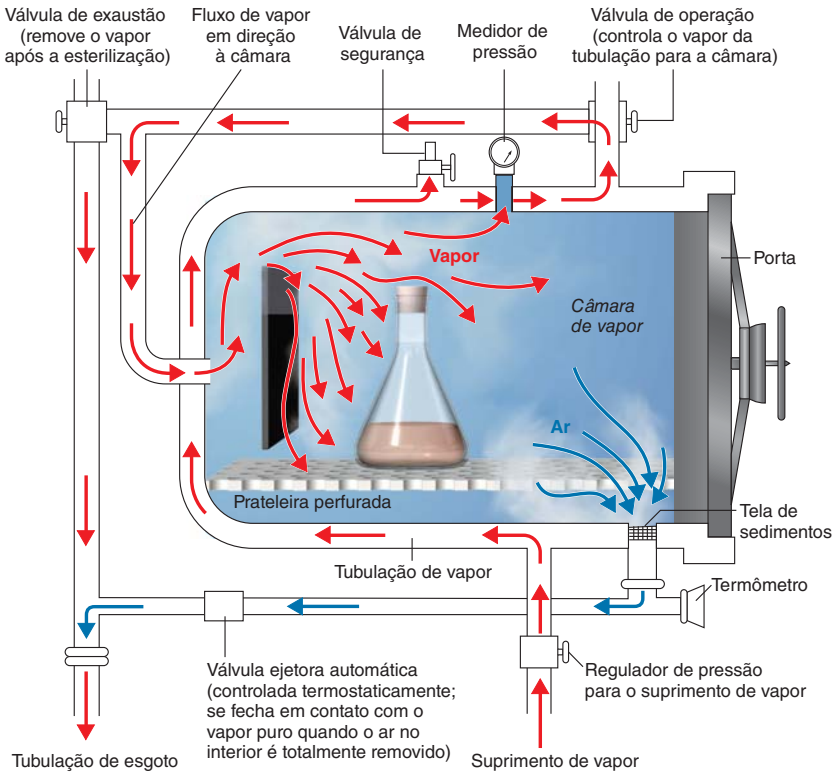


Figura 7.2 Uma autoclave. O vapor que entra força o ar para fora da parte inferior (setas azuis). A válvula do ejetor automático permanece aberta enquanto uma mistura de ar e vapor está saindo pela tubulação de esgoto. Quando todo o ar tiver sido ejetado, a temperatura mais elevada do vapor puro fecha a válvula, e a pressão na câmara aumenta.

P Como um frasco vazio e destampado deve ser posicionado para esterilização no interior de uma autoclave?

aplicadores, soluções, seringas, equipamento de transfusão e diversos outros itens que podem suportar altas temperaturas e pressões.

O calor requer um tempo adicional para atingir o centro dos materiais sólidos, como as carnes enlatadas, uma vez que esses materiais não desenvolvem as correntes de convecção de distribuição de calor eficientes que ocorrem nos líquidos.

Tabela 7.3 A relação entre a pressão e a temperatura do vapor a nível do mar*

Pressão (psi acima da pressão atmosférica)	Temperatura (°C)
0	100
5	110
10	116
15	121
20	126
30	135

*Em altitudes elevadas, a pressão atmosférica é menor, o que deve ser levado em consideração quando se estiver operando uma autoclave. Por exemplo, para se atingir a temperatura de esterilização (121°C) em Denver, Colorado, Estados Unidos, cuja altitude é 1.600 metros, a pressão mostrada no aferidor da autoclave precisaria ser maior que os 15 psi mostrados na tabela.

O aquecimento de recipientes grandes também requer tempo extra. A **Tabela 7.4** mostra as distintas exigências de tempo para esterilizar líquidos em recipientes de diferentes tamanhos.

Vários métodos comercialmente disponíveis indicarão se a esterilização por tratamento com calor foi obtida. Alguns deles são reações químicas em que um indicador altera sua cor quando os tempos e temperaturas corretos tiverem sido atingidos (**Figura 7.3**). Em alguns modelos, a palavra *estéril,* ou *autoclavado,* aparece em invólucros ou fitas. Esse teste apresenta uma vantagem prática; não requer um tempo de incubação para o crescimento do organismo-teste, o que é importante se o produto esterilizado destina-se ao consumo imediato. Um teste amplamente utilizado consiste na preparação de determinadas espécies de endósporos bacterianos impregnados em tiras de papel. Após a autoclave, as tiras podem, então, ser inoculadas assepticamente em meios de cultura. O crescimento nos meios de cultura indica a sobrevivência dos endósporos e, assim, o processamento inadequado. Outros métodos usam suspensões de endósporos que podem ser liberadas, após o aquecimento, em um meio de cultura circundante dentro do mesmo frasco.

O vapor sob pressão falha em esterilizar quando o ar não é completamente removido. Isso pode acontecer com o fechamento prematuro da válvula ejetora automática da autoclave (ver Figura 7.2). Os princípios da esterilização com o uso do calor têm relação direta com a produção de conservas caseiras. Qualquer pessoa familiarizada com a produção de conservas ca-

Figura 7.3 Exemplos de indicadores de esterilização. As tiras indicam se o objeto foi devidamente esterilizado. A palavra *NÃO* aparece caso o aquecimento tenha sido inadequado. Na ilustração, o indicador que está envolto na lâmina de papel alumínio não foi esterilizado porque o vapor não conseguiu penetrar na lâmina.

P O que deve ser utilizado para envolver os objetos, em vez de papel alumínio?

seiras sabe que o vapor deve fluir vigorosamente para fora da válvula da tampa por vários minutos, para remover todo o ar antes que a panela de pressão seja selada. Se o ar não é completamente removido, o recipiente não atinge a temperatura esperada para uma dada pressão. Devido à possibilidade de botulismo, um tipo de intoxicação alimentar resultante de métodos inadequados de envasamento (ver Capítulo 22, p. 614), as pessoas envolvidas na produção de conservas caseiras deveriam obter orientações confiáveis e segui-las rigorosamente.

Pasteurização

No início da microbiologia, Louis Pasteur descobriu um método prático de prevenção da deterioração da cerveja e do vinho (ver Capítulo 1). Pasteur usou um aquecimento leve, suficiente para destruir os organismos que causavam o problema específico de deterioração, sem alterar consideravelmente o sabor do produto. O mesmo princípio foi aplicado posteriormente ao leite, para produzir o que hoje denominamos leite pasteurizado. O objetivo ao **pasteurizar** o leite é eliminar microrganismos patogênicos. O processo também reduz o número de microrganismos, prolongando a qualidade do leite quando mantido sob refrigeração. Muitas bactérias relativamente resistentes ao calor (**termodúricas**) sobrevivem à pasteurização, porém têm pouca probabilidade de causar doença ou deteriorar o leite refrigerado.

Outros produtos além do leite, como o sorvete, o iogurte e a cerveja, possuem seus próprios tempos e temperaturas de pasteurização, que, com frequência, diferem consideravelmente. Existem diversas razões para essas variações. O aquecimento, por exemplo, é menos eficiente em alimentos mais viscosos, e as gorduras podem ter um efeito protetor para os microrganismos nos alimentos. A indústria de laticínios utiliza rotineiramente um teste para determinar se os produtos foram pasteurizados: o *teste da fosfatase* (a fosfatase é uma enzima naturalmente presente no leite). Se o produto sofreu pasteurização, a fosfatase foi inativada.

Atualmente, a maioria dos processos de pasteurização do leite utiliza temperaturas mínimas de 72°C, mas por apenas 15 segundos. Esse tratamento, conhecido como **pasteurização de alta temperatura de curto tempo** (**HTST**, de *high-temperature short-time pasteurization*), é aplicado enquanto o leite flui continuamente por uma serpentina. Além de destruir os patógenos, a pasteurização HTST diminui as contagens bacterianas totais; assim, o leite se conserva bem sob refrigeração.

Esterilização

O leite também pode ser esterilizado – algo muito diferente da pasteurização – por **tratamentos de temperatura ultraelevada** (**UHT**, de *ultra-high-temperature*). Assim, o leite pode ser armazenado sem refrigeração por vários meses (ver também *esterilização comercial*, p. 795). O leite UHT é muito comercializado na Europa, sendo especialmente útil em regiões menos desenvolvidas do mundo, onde condições apropriadas de refrigeração nem sempre estão disponíveis. Nos Estados Unidos, o tratamento de UHT algumas vezes é usado em recipientes pequenos de creme para café, encontrados em restaurantes. Para evitar dar ao leite um sabor de cozido, é usado um sistema UHT em que o leite nunca toca uma superfície mais quente que ele próprio enquanto é aquecido por vapor. Em geral, o leite líquido (ou suco) é aspergido por um bocal em uma câmara com vapor sob pressão em altas temperaturas. Como um pequeno volume de fluido aspergido em uma atmosfera de vapor em alta temperatura expõe uma superfície relativamente grande, as gotículas do fluido são aquecidas pelo vapor, e as temperaturas de esterilização são alcançadas quase que instantaneamente. Após atingir uma temperatura de 140°C por 4 segundos, o fluido é rapidamente resfriado em uma câmara de vácuo. O leite ou suco é, então, empacotado em uma embalagem hermética e pré-esterilizada.

Os tratamentos de calor que acabamos de discutir ilustram o conceito de **tratamentos equivalentes**: à medida que a temperatura aumenta, muito menos tempo é necessário para destruir o

Tabela 7.4 Efeito do tamanho do recipiente nos tempos de esterilização em autoclave para soluções líquidas*

Tamanho do recipiente	Volume do líquido	Esterilização Tempo (min)
Tubo de ensaio: 18 × 150 mm	10 mL	15
Frasco de Erlenmeyer: 125 mL	95 mL	15
Frasco de Erlenmeyer: 2.000 mL	1.500 mL	30
Balão de fermentação: 9.000 mL	6.750 mL	70

*Os tempos de esterilização na autoclave incluem o tempo para o conteúdo dos recipientes atingir as temperaturas de esterilização. Para recipientes menores, este é de apenas cinco minutos ou menos, mas para um frasco de 9.000 mL pode durar até 70 min. Os líquidos em uma autoclave fervem vigorosamente, assim, os frascos geralmente não são preenchidos até mais de 75% da capacidade.

mesmo número de micróbios. Por exemplo, suponhamos que a destruição de endósporos altamente resistentes leve 70 minutos a 115°C, ao passo que, nesse exemplo hipotético, podem ser necessários apenas 7 minutos a 125°C. Ambos os tratamentos geram o mesmo resultado.

Esterilização por calor seco

O calor seco destrói por efeitos de oxidação. Uma analogia simples é a lenta carbonização do papel em um forno aquecido, mesmo quando a temperatura permanece abaixo do ponto de ignição do papel. Um dos métodos mais simples de esterilização por calor seco é a **chama direta**. Você utilizará esse procedimento muitas vezes no laboratório de microbiologia, quando esterilizar alças de inoculação. Para esterilizar efetivamente a alça de inoculação, você aquece o fio até obter um brilho vermelho. Um princípio similar é usado na *incineração*, um modo efetivo de esterilizar e eliminar papel, copos, sacos e vestimentas contaminadas.

Outra forma de esterilização por calor seco é a **esterilização em ar quente**. Os itens esterilizados por esse procedimento são colocados em um forno. Em geral, uma temperatura de cerca de 170°C mantida por aproximadamente duas horas assegura a esterilização. Um tempo maior e uma temperatura mais alta (relativos ao calor úmido) são necessários, pois o calor na água é conduzido mais rapidamente para um corpo frio do que o calor no ar. Por exemplo, imagine os diferentes efeitos da imersão de sua mão em água fervente a 100°C e de mantê-la em um forno de ar quente na mesma temperatura pela mesma quantidade de tempo.

Filtração

A *filtração* é a passagem de um líquido ou gás através de um material semelhante a uma tela, com poros pequenos o suficiente para reter microrganismos (geralmente o mesmo aparato utilizado para contagem; ver Figura 6.18, p. 169). Um vácuo é criado no frasco coletor, e a pressão do ar força a passagem do líquido pelo filtro. A filtração é usada para esterilizar os materiais sensíveis ao calor, como alguns meios de cultura, enzimas, vacinas e soluções antibióticas.

Algumas salas de cirurgia e salas ocupadas por pacientes queimados recebem ar filtrado para reduzir o número de microrganismos transmissíveis pelo ar. Os **filtros de ar particulado de alta eficiência** (**HEPA**, de *high-efficiency particulate air filters*) removem quase todos os microrganismos maiores do que cerca de 0,3 μm de diâmetro.

Nos primórdios da microbiologia, filtros ocos em forma de velas feitos de porcelana não esmaltada eram usados para filtrar os líquidos. As passagens longas e indiretas através das paredes do filtro adsorviam as bactérias. Os patógenos invisíveis que passavam através dos filtros (causando doenças, como a raiva) eram denominados *vírus filtráveis*. (Ver discussão sobre a filtração nos processos modernos de tratamento de água, na p. 785.)

Recentemente, os **filtros de membrana**, compostos por substâncias como ésteres de celulose ou polímeros plásticos, tornaram-se populares para uso industrial e laboratorial (**Figura 7.4**). Esses filtros possuem apenas 0,1 mm de espessura. Os poros dos filtros de membrana, por exemplo, de 0,22 μm e 0,45 μm de tamanho, são destinados a bactérias. Entretanto, algumas bactérias muito flexíveis, como as espiroquetas ou os micoplasmas sem parede celular, às vezes passam através desses filtros. Existem filtros com poros tão pequenos quanto 0,01 μm disponíveis, um tamanho que retém os vírus e mesmo algumas moléculas grandes de proteína.

Figura 7.4 Esterilização com filtro de unidade plástica descartável, pré-esterilizada. A amostra é colocada na câmara superior e forçada através do filtro de membrana pelo vácuo, para a câmara inferior. Os poros do filtro de membrana são menores que as bactérias, e, assim, elas são retidas no filtro. A amostra esterilizada pode, então, ser decantada na câmara inferior. Um equipamento similar com discos de filtro removíveis é utilizado para contar as bactérias em amostras (ver Figura 6.18).

P Como um aparato plástico de filtração pode ser pré-esterilizado? (Considere que o plástico não pode ser esterilizado por calor.)

Baixas temperaturas

O efeito das baixas temperaturas sobre os microrganismos depende do micróbio específico e da intensidade da aplicação. Por exemplo, nas temperaturas dos refrigeradores comuns (0 a 7°C), a taxa metabólica da maioria dos microrganismos é tão reduzida que eles não podem se reproduzir ou sintetizar toxinas. Em outras palavras, a refrigeração comum tem efeito bacteriostático. Ainda assim, os psicrotróficos crescem lentamente em temperaturas de refrigerador, alterando o aspecto e o sabor dos alimentos após algum tempo. Por exemplo, um único microrganismo reproduzindo-se somente três vezes por dia atingiria uma população de mais de 2 milhões em uma semana. As bactérias patogênicas geralmente não crescem em temperaturas de refrigerador, contudo, *Listeria* é uma exceção importante (ver discussão sobre listeriose, no Capítulo 22, p. 611).

Surpreendentemente, algumas bactérias podem crescer em temperaturas vários graus abaixo do congelamento. A maioria dos alimentos permanece descongelada até − 2°C ou menos. As temperaturas abaixo do congelamento obtidas rapidamente tendem a tornar os microrganismos dormentes,

mas não necessariamente os destrói. O congelamento lento é mais nocivo às bactérias; os cristais de gelo que se formam e crescem, rompem a estrutura celular e molecular bacteriana. O descongelamento, por ser um processo lento, é, na verdade, a parte mais prejudicial do ciclo congelamento-descongelamento. Uma vez congelada, um terço da população de algumas bactérias na forma vegetativa pode sobreviver por um ano, ao passo que outras espécies podem ter poucos sobreviventes após esse período. Muitos parasitos eucariotos, como o verme que causa a triquinose humana, são destruídos após vários dias de temperaturas gélidas. Algumas temperaturas importantes associadas aos microrganismos e à deterioração de alimentos são mostradas na Figura 6.2 (p. 151).

Alta pressão

Quando se aplica alta pressão em suspensões líquidas, ela se transfere instantânea e uniformemente para a amostra. Se a pressão for alta o suficiente, as estruturas moleculares das proteínas e dos carboidratos serão alteradas, resultando na rápida inativação das células bacterianas vegetativas. Os endósporos são relativamente resistentes à alta pressão. Sucos de frutas conservados por tratamentos a base de alta pressão são comercializados no Japão e nos Estados Unidos. Uma vantagem desses tratamentos é que eles mantêm o sabor, a coloração e os valores nutricionais dos produtos.

Dessecação

Na ausência de água, uma condição conhecida como **dessecação**, os microrganismos não podem crescer ou se reproduzir, contudo, permanecem viáveis por anos. Então, quando a água é oferecida a eles, podem retomar seu crescimento e divisão. Esse é o princípio da liofilização, ou criodessecação, processo utilizado em laboratórios para a preservação de microrganismos, descrito no Capítulo 6 (p. 163). Alguns alimentos também passam pelo processo de criodessecação (p. ex., café e alguns aditivos químicos de fruta para cereais secos).

A resistência das células vegetativas à dessecação varia de acordo com a espécie e o ambiente do organismo. Por exemplo, a bactéria da gonorreia pode suportar a dessecação somente por cerca de uma hora, porém a bactéria da tuberculose pode permanecer viável por meses. Os vírus geralmente são resistentes à dessecação, mas têm menos resistência que os endósporos bacterianos, alguns dos quais sobreviveram por séculos. Essa capacidade de certos microrganismos e endósporos secos de permanecerem viáveis é importante em um ambiente hospitalar. A poeira, as roupas, os lençóis e os curativos podem conter microrganismos infecciosos em resíduos secos de muco, urina, pus e fezes.

Pressão osmótica

O uso de altas concentrações de sais e açúcares para conservar o alimento se baseia nos efeitos da *pressão osmótica*. Altas concentrações dessas substâncias criam um ambiente hipertônico que ocasiona a saída de água da célula microbiana (ver Figura 6.4, p. 152). Esse processo lembra a conservação por dessecação, pois ambos os métodos retiram da célula a umidade que ela necessita para o crescimento. O princípio da pressão osmótica é utilizado na conservação dos alimentos. Por exemplo, soluções concentradas de sal são usadas para conservar carnes, e soluções espessas de açúcar são usadas para conservar frutas.

Como regra geral, as leveduras e os bolores são muito mais capazes que as bactérias de crescer em materiais com baixa umidade ou altas pressões osmóticas. Essa propriedade dos bolores, às vezes combinada com sua capacidade de crescer em condições ácidas, é a razão pela qual as frutas e os grãos são deteriorados por bolores, em vez de por bactérias. Também é parcialmente por isso que os bolores são capazes de crescer sobre uma parede úmida ou uma cortina de chuveiro.

Radiação

A radiação apresenta vários efeitos sobre as células, dependendo de seu comprimento de onda, intensidade e duração. Existem dois tipos de radiação que destroem microrganismos (radiação esterilizante): ionizante e não ionizante.

A **radiação ionizante** – raios gama, raios X ou feixes de elétrons de alta energia – tem um comprimento de onda mais curto que o da radiação não ionizante, menos de 1 nm. Assim, transporta muito mais energia (**Figura 7.5**). Os *raios gama* são emitidos por determinados elementos radioativos, como o cobalto, e os feixes de elétrons são produzidos acelerando-se os elétrons até energias elevadas em máquinas especiais. Os *raios X*, os quais são produzidos por máquinas de uma maneira similar à produção dos feixes de elétrons, são semelhantes aos raios gama. Os raios gama penetram profundamente, mas podem requerer horas para esterilizar grandes massas; os *feixes de elétrons de alta energia* possuem uma potência de penetração muito inferior, mas normalmente requerem apenas alguns segundos de exposição. O principal efeito da radiação ionizante é a ionização da água, que forma radicais hidroxila altamente reativos (ver discussão sobre as formas tóxicas de oxigênio, no Capítulo 6, pp. 155-156). Esses radicais destroem os organismos reagindo com seus componentes orgânicos celulares, sobretudo o DNA, danificando-os.

A chamada teoria-alvo da lesão por radiação presume que as partículas ionizantes, ou pacotes de energia, atravessam ou tangenciam porções vitais da célula; isso constitui os "acertos". Um ou alguns acertos podem causar apenas mutações não letais, algumas delas relativamente úteis. Mais acertos, porém, provavelmente causarão mutações suficientes para destruir o microrganismo.

A indústria alimentícia está expandindo o uso da radiação para a conservação de alimentos (discutida mais amplamente no Capítulo 28). A radiação ionizante de baixa penetração, usada durante anos em muitos países, foi aprovada nos Estados Unidos para processamento de temperos e alguns tipos de carne e de vegetais. A radiação ionizante, sobretudo os feixes de elétrons de alta energia, é usada na esterilização de produtos farmacêuticos e materiais descartáveis dentários e médicos, como seringas plásticas, luvas cirúrgicas, materiais de sutura e cateteres. Como forma de proteção contra o bioterrorismo, os correios frequentemente usam a radiação por feixes de elétrons para esterilizar certos tipos de correspondências.

A **radiação não ionizante** tem um comprimento de onda maior que o da radiação ionizante, normalmente acima de 1 nm. O melhor exemplo de radiação não ionizante é a luz ultravioleta (UV). A luz UV causa danos ao DNA das células expostas,

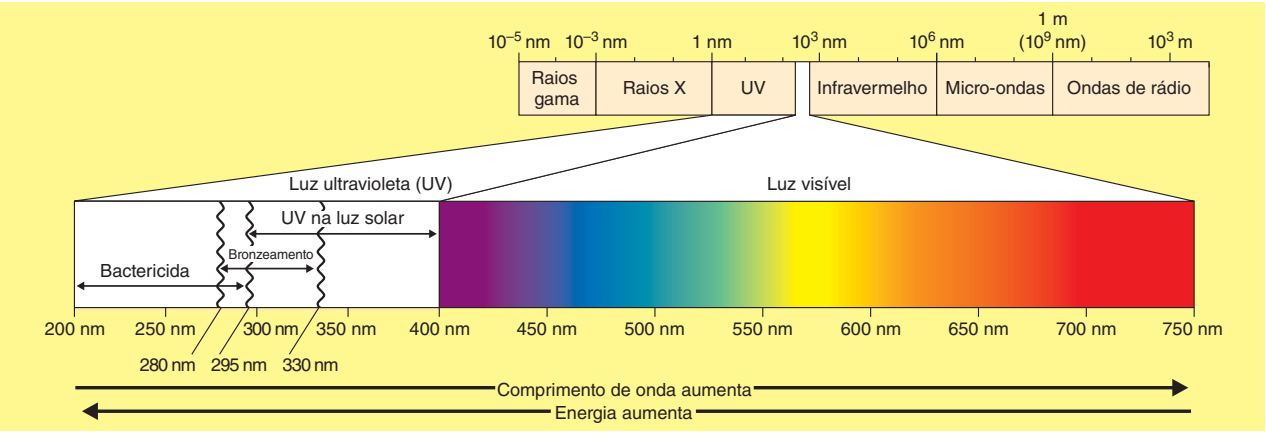


Figura 7.5 O espectro de energia radiante. A luz visível e outras formas de energia radiante se irradiam pelo espaço como ondas de vários comprimentos. A radiação ionizante, como os raios gama e X, tem um comprimento de onda mais curto que 1 nm. A radiação não ionizante, como a luz ultravioleta (UV), tem um comprimento de onda entre 1 nm e cerca de 380 nm, onde o espectro visível começa.

P Como o aumento da radiação UV (devido à diminuição da camada de ozônio) pode afetar os ecossistemas da Terra?

produzindo ligações entre as bases pirimídicas adjacentes, normalmente timinas nas cadeias de DNA (ver Figura 8.21, p. 222). Esses *dímeros de timina* inibem a replicação correta do DNA durante a reprodução celular. Os comprimentos de onda UV mais eficazes para destruir microrganismos são de cerca de 260 nm; esses comprimentos de onda específicos são absorvidos pelos DNA celular. A radiação UV também é usada para controlar os microrganismos no ar. Uma lâmpada UV ou "germicida" é comumente encontrada em salas de hospitais, enfermarias, salas de cirurgia e refeitórios. A luz UV também é usada para desinfetar vacinas e outros produtos médicos. Uma grande desvantagem da luz UV como desinfetante é que a radiação não é muito penetrante; assim, os organismos a serem destruídos devem ser expostos diretamente aos raios. Organismos protegidos por sólidos e coberturas, como papel, vidro e tecidos, não são afetados. Outro problema potencial é que a luz UV pode lesionar os olhos humanos, e a exposição prolongada pode causar queimaduras e câncer de pele em seres humanos.

A luz solar contém alguma radiação UV, mas os comprimentos de onda mais curtos – aqueles mais eficazes contra as bactérias – são retidos pela camada de ozônio da atmosfera. O efeito antimicrobiano da luz solar está quase inteiramente relacionado à formação de oxigênio singleto no citoplasma (ver Capítulo 6, p. 155). Muitos pigmentos produzidos por bactérias fornecem proteção contra a luz solar.

As **micro-ondas** não possuem um efeito muito direto sobre os microrganismos, e as bactérias podem ser facilmente isoladas do interior de fornos de micro-ondas recém-utilizados. Os alimentos contendo umidade são aquecidos pela ação das micro-ondas, e o calor destruirá a maioria dos patógenos na forma vegetativa. Os alimentos sólidos se aquecem de modo desigual, devido à distribuição heterogênea da umidade. Por essa razão, a carne de porco cozida em um forno de micro-ondas tem sido responsável por surtos de triquinose.

A **Tabela 7.5** resume os métodos físicos de controle microbiano.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como o crescimento microbiano em alimentos enlatados é prevenido? **7-4**
- Por que um enlatado contendo somente carne de porco requer um tempo maior de esterilização a uma dada temperatura, do que um que contenha sopa que, por sua vez, também contém pedaços de carne de porco? **7-5**
- Qual é a relação entre o efeito mortal da radiação e as formas de radicais hidroxilas do oxigênio? **7-6**

Métodos químicos de controle microbiano

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

7-7 Listar os fatores relacionados a uma desinfecção efetiva.

7-8 Interpretar os resultados dos testes de uso-diluição e do método de discodifusão.

7-9 Identificar os métodos de ação e usos preferenciais dos desinfetantes químicos.

7-10 Diferenciar os halogênios usados como antissépticos dos halogênios usados como desinfetantes.

7-11 Identificar os usos apropriados para os agentes com atividade de superfície.

7-12 Listar as vantagens do glutaraldeído em relação a outros desinfetantes químicos.

7-13 Identificar esterilizantes químicos.

Os agentes químicos são utilizados para controlar o crescimento de microrganismos em tecidos vivos e objetos inanimados. Infelizmente, poucos agentes químicos proporcionam a esterilidade; a maioria deles meramente reduz as populações microbianas em

Tabela 7.5 Métodos físicos utilizados no controle do crescimento microbiano

Método	Mecanismo de ação	Comentário	Uso preferencial
Calor			
1. Calor úmido			
a. Fervura ou passagem de vapor	Desnaturação de proteínas.	Destrói células bacterianas e fúngicas patogênicas na forma vegetativa e quase todos os vírus em 10 minutos; menos efetivo para endósporos.	Pratos, bacias, jarros, equipamentos e utensílios variados.
b. Autoclave	Desnaturação de proteínas.	Método muito efetivo de esterilização; em aproximadamente 15 psi de pressão (121°C), todas as células vegetativas e seus endósporos são destruídos em cerca de 15 minutos.	Meios microbiológicos, soluções, roupas de cama, utensílios, curativos, equipamentos e outros itens que possam suportar temperatura e pressão.
2. Pasteurização	Desnaturação de proteínas.	Tratamento com calor para o leite (72°C por cerca de 15 segundos) que destrói todos os patógenos e a maioria dos microrganismos não patogênicos.	Leite, creme e certas bebidas alcoólicas (cerveja e vinho).
3. Calor seco			
a. Chama direta	Queima dos contaminantes até se tornarem cinzas.	Método muito eficaz de esterilização.	Alças de inoculação.
b. Incineração	Queima até se tornarem cinzas.	Método muito eficaz de esterilização.	Copos de papel, curativos contaminados, carcaças de animais, sacos e panos de limpeza.
c. Esterilização com calor quente	Oxidação.	Método muito eficaz de esterilização, mas requer temperatura de 170°C por cerca de 2 horas.	Vidros vazios, instrumentos, agulhas e seringas de vidro.
Filtração	Separação das bactérias do líquido de suspensão.	Remove os microrganismos através da passagem de um líquido ou gás através de um material semelhante a uma tela; a maioria dos filtros em uso consiste em acetato de celulose ou nitrocelulose.	Útil na esterilização de líquidos (p. ex., enzimas, vacinas) que são destruídas pelo calor.
Frio			
1. Refrigeração	Diminuição das reações químicas e possíveis alterações nas proteínas.	Possui efeito bacteriostático.	Conservação dos alimentos, fármacos e culturas.
2. Ultracongelamento (ver Capítulo 6, p. 163)	Diminuição das reações químicas e possíveis alterações nas proteínas.	Método eficaz para a conservação de culturas microbianas, no qual as culturas são rapidamente congeladas em temperaturas entre – 50 e – 95°C.	Conservação dos alimentos, fármacos e culturas.
3. Liofilização (ver Capítulo 6, p. 163)	Diminuição das reações químicas e possíveis alterações nas proteínas.	Método mais eficaz para a conservação prolongada de culturas microbianas; a água é removida por alto vácuo em baixa temperatura.	Conservação dos alimentos, fármacos e culturas.
Alta pressão	Alteração da estrutura molecular de proteínas e carboidratos.	Conservação de cores, sabores e valores nutricionais.	Sucos de fruta.
Dessecação	Interrupção do metabolismo.	Envolve a remoção de água dos microrganismos; principalmente bacteriostático.	Conservação dos alimentos.
Pressão osmótica	Plasmólise.	Resulta na perda de água das células microbianas.	Conservação dos alimentos.
Radiação			
1. Ionizante	Destruição do DNA.	Não disseminado na esterilização de rotina.	Método usado para esterilizar produtos farmacêuticos e suprimentos médicos e dentários.
2. Não ionizante	Danos ao DNA.	Radiação não muito penetrante.	Controle de ambientes fechados com lâmpada UV (germicida).

níveis seguros ou removem as formas vegetativas de patógenos em objetos. Um problema comum na desinfecção é a seleção de um agente. Nenhum desinfetante isolado é apropriado para todas as circunstâncias.

Princípios da desinfecção efetiva

Ao ler o rótulo, podemos aprender muito sobre as propriedades de um desinfetante. O rótulo geralmente indica contra quais grupos de organismos o desinfetante será efetivo. Lembre-se que a concentração de um desinfetante influencia a sua ação, assim, ele sempre deve ser diluído exatamente como especificado pelo fabricante.

Considere também a natureza do material a ser desinfetado. Por exemplo, estão presentes materiais orgânicos que podem interferir com a ação do desinfetante? De modo similar, o pH do meio frequentemente tem um grande efeito na atividade de um desinfetante.

Outra consideração muito importante é se o desinfetante entrará facilmente em contato com os microrganismos. Uma área pode precisar ser esfregada e lavada antes da aplicação do desinfetante. Em geral, a desinfecção é um processo gradual. Portanto, para ser efetivo, pode ser necessário deixar um desinfetante em contato com uma superfície por várias horas.

Avaliando um desinfetante

Testes da diluição de uso

Existe uma necessidade de se avaliar a efetividade dos desinfetantes e antissépticos. O padrão utilizado atualmente é o **teste da diluição de uso** da American Official Analytical Chemist. Cilindros metálicos ou de vidro (8 mm × 10 mm) são mergulhados em culturas padronizadas das bactérias-teste cultivadas em meio líquido, removidas e secas a 37°C por um breve período. As culturas secas são, então, colocadas em uma solução do desinfetante na concentração recomendada pelo fabricante e deixadas por 10 minutos a 20°C. Após essa exposição, os cilindros são transferidos a um meio que permitirá o crescimento de quaisquer bactérias sobreviventes. A efetividade do desinfetante pode, então, ser determinada pelo número de culturas que se desenvolverem.

Variações desse método são utilizadas para se testar a efetividade de agentes antimicrobianos contra endósporos, vírus, fungos e contra micobactérias que causam tuberculose, uma vez que esses agentes são difíceis de serem controlados com substâncias químicas. Além disso, os testes de antimicrobianos destinados a fins especiais, como a desinfecção de utensílios de fábricas de laticínios, podem utilizar outras bactérias-teste.

O método de discodifusão

O **método de discodifusão** é usado em laboratórios de ensino, para avaliar a eficácia de um agente químico. Um disco de papel filtro é embebido em um produto químico e colocado em uma placa de ágar que foi previamente inoculada e incubada com o organismo-teste. Após a incubação, se o produto químico é eficaz, uma zona clara, representando a inibição do crescimento, pode ser visualizada em torno do disco (**Figura 7.6**).

Discos contendo antibióticos estão comercialmente disponíveis e são utilizados para determinar a suscetibilidade microbiana aos antibióticos (ver Figura 20.17, p. 568).

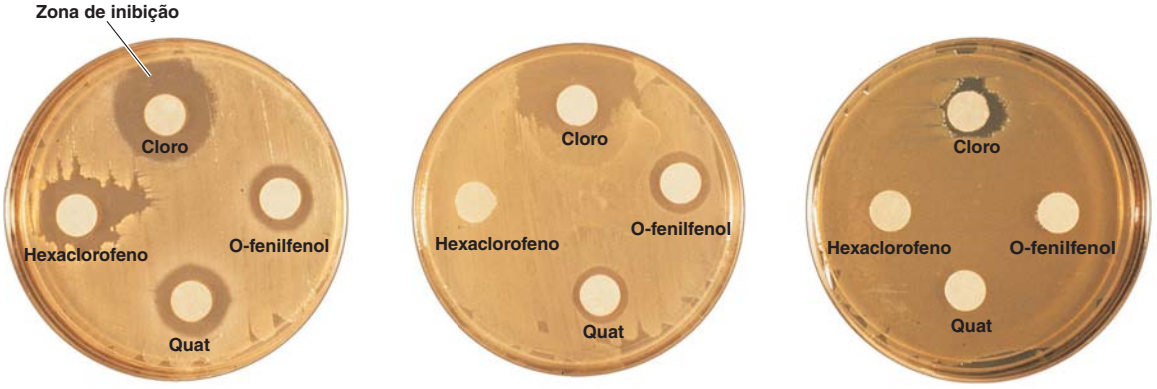


Figura 7.6 Avaliação de desinfetantes pelo método de discodifusão. Neste experimento, discos de papel são embebidos em uma solução de desinfetante e colocados na superfície de um meio nutriente em que uma cultura de bactérias-teste foi semeada para produzir um crescimento uniforme.

No alto de cada placa, verifica-se que o cloro (como no hipoclorito de sódio) foi efetivo contra todas as bactérias-teste, mas foi mais efetivo contra as bactérias gram-positivas.

Na fileira inferior de cada placa, os testes mostraram que o composto quaternário de amônio ("quat") também foi mais efetivo contra as bactérias gram-positivas, mas não afetou as pseudomonas.

No lado esquerdo de cada placa, o hexaclorofeno foi efetivo somente contra as bactérias gram-positivas.

No lado direito, o O-fenilfenol foi ineficaz contra pseudomonas, mas foi quase igualmente eficaz contra as bactérias gram-positivas e as gram-negativas.

Todas as quatro substâncias químicas funcionaram contra as bactérias-teste gram-positivas, mas somente uma das quatro afetou as pseudomonas.

P Por que as pseudomonas são as menos afetadas pelos quatro compostos químicos mostrados na figura?

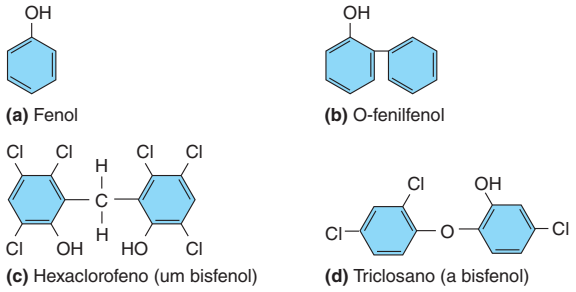


Figura 7.7 A estrutura dos fenólicos e dos bisfenóis.

P Algumas pastilhas destinadas a aliviar os sintomas de uma dor de garganta contêm fenol. Por que essa substância foi incluída?

Tipos de desinfetantes

Fenol e compostos fenólicos

Lister foi o primeiro a usar o **fenol** (ácido carbólico) para controlar infecções cirúrgicas na sala de operação. O uso de fenol foi sugerido devido à sua capacidade de controlar o odor do esgoto. Atualmente, o fenol raramente é usado como antisséptico ou desinfetante, pois irrita a pele e tem odor desagradável. Com frequência, é utilizado em pastilhas para a garganta devido ao seu efeito anestésico local, mas tem pouco efeito antimicrobiano nas baixas concentrações usadas. Contudo, em concentrações acima de 1% (como em alguns *sprays* para a garganta), o fenol tem um efeito antibacteriano significativo. A estrutura de uma molécula de fenol é mostrada na **Figura 7.7a**.

Os derivados do fenol, denominados compostos **fenólicos**, contêm uma molécula de fenol que foi quimicamente alterada para reduzir suas propriedades irritantes ou aumentar sua atividade antibacteriana em combinação com um sabão ou detergente. Os compostos fenólicos exercem atividade antimicrobiana lesando as membranas plasmáticas lipídicas, o que resulta em vazamento do conteúdo celular. A parede celular das micobactérias, que causam a tuberculose e a hanseníase, é rica em lipídeos, tornando-as suscetíveis aos derivados do fenol. Uma propriedade útil dos compostos fenólicos enquanto desinfetantes é que permanecem ativos na presença de compostos orgânicos, são estáveis e persistem por longos períodos após a aplicação. Por esses motivos, os compostos fenólicos são agentes apropriados para desinfecção de pus, saliva e fezes.

Um dos compostos fenólicos utilizado com mais frequência é derivado do alcatrão, um grupo de substâncias químicas, denominadas *cresóis*. Um cresol muito importante é o *O-fenilfenol* (ver Figura 7.6 e Figura 7.7b), o ingrediente principal da maioria das formulações de Lysol. Os cresóis são ótimos desinfetantes de superfície.

Bisfenóis

Os bisfenóis são derivados do fenol que contêm dois grupos fenólicos conectados por uma ponte (*bis* indica *dois*). Um bisfenol, o *hexaclorofeno* (Figura 7.6 e Figura 7.7c), é um dos ingredientes da loção pHisoHex, utilizada em procedimentos de controle microbiano cirúrgicos e hospitalares. Estafilococos e estreptococos gram-positivos, que podem causar infecções de pele em recém-nascidos, são especialmente suscetíveis ao hexaclorofeno, que é usado com frequência para controlar essas infecções em berçários.

Outro bisfenol amplamente utilizado é o *triclosano* (Figura 7.7d), um ingrediente presente nas formulações de sabonetes antibacterianos e ao menos em uma pasta de dente. O uso do triclosano foi incorporado inclusive em tábuas de cozinha e em cabos de facas e outros utensílios de cozinha feitos de plástico. Seu uso está tão difundido hoje que bactérias resistentes a esse agente já foram relatadas, e há uma preocupação quanto ao efeito do triclosano sobre a resistência de microrganismos a certos antibióticos. O triclosano inibe a ação de uma enzima necessária para a biossíntese de ácidos graxos (lipídeos), afetando principalmente a integridade da membrana plasmática. É especialmente efetivo contra bactérias gram-positivas, mas também funciona bem contra fungos e bactérias gram-negativas. Existem algumas exceções, como *Pseudomonas aeruginosa*, bactéria gram-negativa muito resistente ao triclosano, bem como a muitos outros antibióticos e desinfetantes (ver discussões nas pp. 296, 403 e 586).

Biguanidas

As biguanidas apresentam um amplo espectro de atividade, com um mecanismo de ação que afeta principalmente as membranas celulares bacterianas. São especialmente efetivas contra bactérias gram-positivas. As biguanidas também são efetivas contra bactérias gram-negativas, com exceção da maioria das pseudomonas. Não apresentam atividade esporocida, mas têm alguma ação contra vírus envelopados. A biguanida mais conhecida é a *clorexidina*, frequentemente usada no controle microbiano da pele e das membranas mucosas. Combinada a um detergente ou álcool, a clorexidina é frequentemente utilizada na escovação cirúrgica das mãos e no preparo pré-operatório da pele de pacientes. A *alexidina* é uma biguanida similar à clorexidina, apresentando, porém, uma ação mais rápida. Por fim, espera-se que a alexidina substitua a Betadina em muitas aplicações (ver a seguir).

Halogênios

Os **halogênios**, particularmente o iodo e o cloro, são agentes antimicrobianos eficazes, tanto isoladamente quanto como constituintes de compostos orgânicos e inorgânicos. O *iodo* (I2) é um dos antissépticos mais antigos e mais eficazes. Ele é eficaz contra todos os tipos de bactérias, muitos endósporos, vários fungos e alguns vírus. O iodo prejudica a síntese de algumas proteínas e causa alterações nas membranas celulares microbianas, aparentemente pela formação de complexos com aminoácidos e ácidos graxos insaturados.

O iodo está disponível como **tintura** – isto é, em solução em álcool aquoso – e como iodóforo. Um **iodóforo** é uma combinação de iodo e uma molécula orgânica, da qual o iodo é lentamente liberado. Os iodóforos possuem a atividade antimicrobiana do iodo, mas não mancham e são menos irritantes. A preparação comercial mais comum é a Betadina, uma *povidona-iodo*. A povidona é um iodóforo com atividade de superfície que melhora a ação de umedecer e funciona como reservatório de iodo livre. O iodo é usado principalmente na desinfecção da pele e no tratamento de feridas. Muitos campistas estão familiarizados com o seu uso para o tratamento da água.

O *cloro* (Cl_2), na forma gasosa ou em combinação com outras substâncias químicas, é outro desinfetante amplamente utilizado. Sua ação germicida é causada pelo ácido hipocloroso (HOCl), que se forma quando o cloro é adicionado à água:

(1)

$$\underset{\text{Cloro}}{Cl_2} + \underset{\text{Água}}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{\text{Íon hidrogênio}}{H^+} + \underset{\text{Íon cloreto}}{Cl^-} + \underset{\text{Ácido hipocloroso}}{HOCl}$$

(2)

$$\underset{\text{Ácido hipocloroso}}{HOCl} \rightleftharpoons \underset{\text{Íon hidrogênio}}{H^+} + \underset{\text{Íon hipoclorito}}{OCl^-}$$

O hipoclorito é um forte agente oxidante, que impede o funcionamento de boa parte do sistema enzimático celular. O ácido hipocloroso é a forma mais eficaz de cloro, pois tem carga elétrica neutra e se difunde tão rapidamente quanto a água pela parede celular. Devido à sua carga negativa, o íon hipoclorito (OCl^-) não pode penetrar livremente na célula.

Uma forma líquida de gás cloro comprimido é bastante usada para desinfetar a água potável municipal, a água das piscinas e o esgoto. Vários compostos de cloro também são desinfetantes eficazes. Por exemplo, soluções de *hipoclorito de cálcio* [$Ca(OCl)^2$] são utilizadas para desinfetar equipamentos de fábricas de laticínios e utensílios de restaurantes. Esse composto, que um dia foi chamado de cloreto de cálcio, já era usado em 1825, muito tempo antes do conceito da teoria do germe e da doença, para deixar ataduras de molho em hospitais de Paris. Também era o desinfetante usado na década de 1840, por Semmelweis, para controlar as infecções hospitalares durante o parto, como mencionado no Capítulo 1, página 9. Outro composto de cloro, o *hipoclorito de sódio* (NaOCl; ver Figura 7.6), é utilizado como desinfetante doméstico e alvejante (Clorox), como desinfetante em fábricas de laticínios, estabelecimentos de processamento de alimentos e em sistemas de hemodiálise. Quando a qualidade da água potável é duvidosa, o alvejante doméstico pode fornecer um equivalente aproximado da cloração municipal. Após duas gotas de alvejante serem adicionadas a um litro de água (quatro gotas se a água estiver turva) e a mistura ser armazenada por 30 minutos, a água é considerada segura para beber em condições de emergência.

A indústria de processamento de alimentos usa amplamente as soluções de dióxido de cloro, como desinfetantes de superfície, pois não deixam odores ou sabores residuais. Como desinfetante, o dióxido de cloro tem um amplo espectro de atividade contra bactérias e vírus, sendo também efetivo, quando empregado em altas concentrações, contra cistos e endósporos. Em baixas concentrações, o dióxido de cloro pode ser utilizado como antisséptico. (Ver, na p. 193, informações sobre o uso do dióxido de cloro como esterilizante e desinfetante.)

Um grupo importante dos compostos de cloro são as *cloraminas*, combinações de cloro e amônia. A maioria dos sistemas municipais de tratamento de água mistura amônia com cloro para formar cloraminas. (As cloraminas são tóxicas aos peixes de aquário, mas a maioria das lojas de animais comercializa substâncias químicas para neutralizá-las.) As forças militares estadunidenses em combate recebem pastilhas (Chlor-Floc) que contêm *dicloroisocianurato de sódio*, cloramina combinada a um agente que flocula (coagula) os materiais suspensos em uma amostra de água, causando a sua precipitação, clarificando a água. Cloraminas também são utilizadas para sanitizar louças e utensílios de restaurantes, e para tratar equipamentos de indústrias de laticínios e de alimentos. Elas são compostos relativamente estáveis, que liberam cloro durante períodos prolongados. Também são relativamente eficazes em presença de matéria orgânica, porém têm a desvantagem de agirem mais lentamente e de serem menos eficazes que o hipoclorito.

Alcoóis

Alcoóis destroem efetivamente as bactérias e os fungos, mas não os endósporos e os vírus não envelopados. O álcool geralmente desnatura proteínas, mas também pode romper membranas e dissolver muitos lipídeos, incluindo o componente lipídico dos vírus envelopados. Os alcoóis têm a vantagem de agir e, então, evaporar rapidamente, sem deixar resíduo. Quando a pele é limpa (degerminada) antes de uma injeção, a atividade de controle microbiano provém do fato de simplesmente remover a poeira e os microrganismos juntamente com os óleos cutâneos. Contudo, os alcoóis não são antissépticos satisfatórios quando aplicados em feridas. Eles causam a coagulação de uma camada de proteína, sob a qual as bactérias continuam a crescer.

Dois dos alcoóis mais comumente utilizados são o etanol e o isopropanol. A concentração ótima de *etanol* recomendada é 70%, porém concentrações entre 60 e 95% também parecem destruir microrganismos (**Tabela 7.6**). O etanol puro é menos efetivo que soluções aquosas (etanol misturado com água), pois a desnaturação requer água. O *isopropanol*, frequentemente comercializado como álcool de fricção, é ligeiramente superior ao etanol como antisséptico e desinfetante. Além disso, é menos volátil, mais barato e mais facilmente obtido que o etanol.

Os sanitizantes de mãos à base de álcool (cerca de 62% de álcool), como o Purell e o Germ-X, são muito populares para utilização quando as mãos não estão visivelmente sujas. O uso consiste em esfregar o produto sobre as superfícies das mãos e dos dedos até que estejam secos. A afirmação de que o produto matará 99,9% dos germes deve ser analisada com cautela; essa efetividade raramente é atingida sob as condições típicas de utilização. Além disso, determinados patógenos, como *Clostridium difficile*, formador de esporos e vírus que não possuem envelope lipídico, são comparativamente resistentes aos sanitizantes de mãos à base de álcool.

Tabela 7.6 **Ação biocida de várias concentrações de etanol em solução aquosa contra *Streptococcus pyogenes***

Comcentração de etanol (%)	Tempo de exposição (seg)				
	10	20	30	40	50
100	C	C	C	C	C
95	NC	NC	NC	NC	NC
90	NC	NC	NC	NC	NC
80	NC	NC	NC	NC	NC
70	NC	NC	NC	NC	NC
60	NC	NC	NC	NC	NC
50	C	C	NC	NC	NC
40	C	C	C	C	C

Nota:
C = crescimento
NC = não crescimento

Figura 7.8 Ação oligodinâmica dos metais pesados. Zonas claras onde o crescimento bacteriano foi inibido são vistas em torno do pingente em formato de sombreiro (deslocado para o lado) e das duas moedas. O pingente e a moeda de cinco centavos dos Estados Unidos contêm prata; a moeda de um centavo contém cobre.

P As moedas utilizadas nesta demonstração foram cunhadas há muitos anos; por que não foram utilizadas moedas mais contemporâneas?

O etanol e o isopropanol, em geral, são utilizados para aumentar a efetividade de outros agentes químicos. Por exemplo, uma solução aquosa de Zephiran (descrito na p. 191) destrói cerca de 40% da população de um organismo-teste em 2 minutos, ao passo que uma tintura de Zephiran destrói cerca de 85% no mesmo período. Para comparar a efetividade das tinturas e das soluções aquosas, ver Figura 7.10.

Metais pesados e seus compostos

Vários metais pesados podem ser biocidas ou antissépticos, incluindo a prata, o mercúrio e o cobre. A capacidade de quantidades muito pequenas de metais pesados, sobretudo a prata e o cobre, de exercerem atividade antimicrobiana é chamada de **ação oligodinâmica** (*oligo* significa pouco). Séculos atrás, os egípcios descobriram que colocar moedas de prata em barris de água servia para manter a água limpa de crescimento orgânico indesejável. Essa ação pode ser vista quando colocamos uma moeda ou outra peça limpa de metal contendo prata ou cobre sobre uma cultura em uma placa de Petri inoculada. Quantidades extremamente pequenas de metal são liberadas da moeda e inibem o crescimento das bactérias a certa distância ao redor da moeda (**Figura 7.8**). Esse efeito é produzido pela ação dos íons de metais pesados sobre os microrganismos. Quando os íons metálicos se combinam com os grupos sulfidrila nas proteínas celulares, ocorre desnaturação.

A prata é utilizada como antisséptico em uma solução de *nitrato de prata* 1%. Antigamente, muitos Estados dos Estados Unidos exigiam que os olhos dos recém-nascidos fossem tratados com algumas gotas de nitrato de prata, a fim de prevenir uma infecção dos olhos, denominada oftalmia neonatal, que os lactentes poderiam contrair ao passar pelo canal do parto. Nos últimos anos, os antibióticos substituíram o nitrato de prata para esse propósito.

Recentemente, tem havido um interesse renovado na prata como agente antimicrobiano. Bandagens impregnadas que liberam lentamente os íons prata demonstraram ser especialmente úteis contra bactérias resistentes aos antibióticos. O entusiasmo para a incorporação de prata em todos os tipos de produtos de consumo está aumentando. Entre os recentes produtos à venda estão as embalagens plásticas de alimentos inoculadas com nanopartículas de prata, que pretendem manter o alimento fresco, além de camisas e meias esportivas impregnadas de prata, que prometem minimizar odores.

A fórmula mais comum é uma combinação de prata com o fármaco sulfadiazina, a *sulfadiazina de prata*. Ela está disponível como creme tópico para ser usado em queimaduras. A prata também pode ser incorporada em cateteres de demora, os quais são fontes comuns de infecções hospitalares, e em curativos. A *Surfacina* é um antimicrobiano relativamente novo para a aplicação em superfícies vivas ou inanimadas. Ela contém iodeto de prata insolúvel em água impregnada em um polímero carreador, sendo bastante duradoura e permanecendo no local onde foi aplicada por, no mínimo, 13 dias. Quando uma bactéria entra em contato com a superfície, a membrana externa da célula é reconhecida, e uma quantidade letal de íons prata é liberada.

Compostos de mercúrio inorgânico, como o *cloreto de mercúrio*, possuem um longo histórico de utilização como desinfetantes. Eles possuem um espectro muito amplo de atividade; seu efeito é principalmente bacteriostático. Contudo, seu uso agora é limitado, devido à sua toxicidade, poder de corrosão e ineficácia em presença de matéria orgânica. Atualmente, o principal uso dos mercuriais é no controle do mofo em tintas.

O cobre, na forma de *sulfato de cobre* ou outros aditivos à base da substância, são utilizados principalmente na destruição de algas verdes (algicida) que crescem em reservatórios, lagoas artificiais, piscinas e tanques de peixes. Se a água não contém matéria orgânica excessiva, os compostos de cobre são efetivos em concentrações de uma parte por milhão de água. Para prevenir o mofo, compostos de cobre, como a *8-hidroxiquinolina de cobre*, algumas vezes são incluídos na tinta. No século XIX, as regiões vinícolas da Europa foram atormentadas por doenças fúngicas que afetaram as videiras. Observou-se que as videiras próximas às estradas eram menos afetadas do que aquelas localizadas mais distantes. O motivo foi que essas videiras de beira de estrada eram pulverizadas com uma mistura de sulfato de cobre e cal (ambos visíveis e de gosto amargo) para desencorajar os transeuntes de consumirem as uvas. Devido a essa observação casual, misturas baseadas em íons cobre (conhecidas como misturas de Bordeaux) têm sido muito utilizadas no controle de doenças fúngicas de plantas.

O uso prolongado de sanitizantes para mãos à base de álcool frequentemente ocasiona problemas de ressecamento da pele. Um sanitizante relativamente novo, o Xgel, não contém álcool, porém apresenta cobre em sua formulação. O X-gel pode ser mais efetivo como agente antimicrobiano do que os sanitizantes à base de álcool.

Outro metal utilizado como antimicrobiano é o zinco. O efeito de quantidades-traço de zinco pode ser visto nos telhados de prédios construídos com telhas galvanizadas (revestidas com zinco). O telhado adquire uma cor mais clara onde o crescimento biológico, na maioria das vezes algas, é impedido. Telhas tratadas com cobre e zinco já estão sendo comercializadas. O *cloreto de zinco* é um ingrediente comum em soluções enxaguatórias bucais, e o *piritionato de zinco* é um componente presente em formulações de xampus anticaspa.

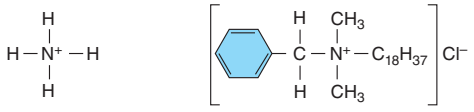


Figura 7.9 O íon amônio e um composto quaternário de amônio, o cloreto de benzalcônio (Zephiran). Observe como outros grupos substituem os hidrogênios do íon amônio.

P Os quats são mais eficazes contra bactérias gram-positivas ou gram-negativas?

Agentes de superfície

Os agentes de superfície, ou **surfactantes**, podem reduzir a tensão superficial entre as moléculas de um líquido. Esses agentes incluem os sabões e os detergentes.

Sabões e detergentes O sabão tem pouco valor como antisséptico, porém tem uma função importante na remoção mecânica dos microrganismos pela esfregação. A pele normalmente contém células mortas, pó, suor seco, microrganismos e secreções oleosas das glândulas sebáceas. O sabão rompe o filme oleoso em gotículas pequenas, um processo denominado *emulsificação*, e água e sabão, juntos, removem o óleo emulsificado e os resíduos, fazendo-os flutuar para longe à medida que a pele é lavada. Nesse sentido, os sabões são bons agentes degermantes. A lavagem das mãos com água e sabão consiste em um método de higienização efetivo. Utilize sabão e água *morna* (se possível) e esfregue as mãos por 20 segundos (imagine-se cantando "Parabéns a você" duas vezes seguidas). Em seguida, enxague, seque as mãos com papel toalha ou secador de ar e tente usar uma toalha de papel para fechar a torneira.

Sanitizantes ácido-aniônicos Os sanitizantes *ácido-aniônicos* são muito importantes na limpeza de instalações de processamento de alimentos, sobretudo utensílios e equipamentos de fábricas de laticínios. Eles geralmente são combinações de ácido fosfórico com um agente de superfície. Sua capacidade de limpeza está relacionada à porção carregada negativamente (ânion) da molécula, que reage com a membrana plasmática. Eles atuam sobre um amplo espectro de microrganismos, incluindo as problemáticas bactérias termodúricas, não possuem odores, são atóxicos, não corrosivos e possuem ação rápida.

Compostos quaternários de amônio (quats, de *quaternary ammonium compounds*) Os agentes de superfície mais comumente utilizados são os detergentes catiônicos, principalmente os **compostos quaternários de amônio** (**quats**). Sua capacidade de limpeza está relacionada à parte positivamente carregada – o cátion – da molécula. O nome quat é derivado do fato de que eles são modificações do íon amônio de valência quatro, NH^{4}_{+} (**Figura 7.9**). Os compostos quaternários de amônio são bactericidas fortes contra as bactérias gram-positivas e um pouco menos ativos contra as gram-negativas (ver Figura 7.6).

Os quats também são fungicidas, amebicidas e virucidas contra vírus envelopados. Eles não destroem os endósporos ou as micobactérias. (Ver quadro Foco clínico na p. 193.) Seu modo químico de ação é desconhecido, contudo, eles provavelmente afetam a membrana plasmática. Eles alteram a permeabilidade celular e causam a perda de constituintes citoplasmáticos essenciais, como o potássio.

Dois quats populares são o Zephiran, o nome comercial do *cloreto de benzalcônio* (ver Figura 7.9), e o Cepacol, o nome comercial do *cloreto de cetilpiridínio*. Eles são antimicrobianos fortes, incolores, inodoros, insípidos, estáveis, facilmente solúveis e atóxicos, exceto em altas concentrações. Se o seu frasco de enxaguatório bucal se enche de espuma quando sacudido, o produto provavelmente contém um quat em sua composição. Contudo, a matéria orgânica interfere com sua atividade, e eles são neutralizados pelos sabões e detergentes aniônicos.

Qualquer pessoa envolvida em aplicações médicas dos quats deve se lembrar de que determinadas bactérias, como algumas espécies de *Pseudomonas*, não apenas sobrevivem em compostos de amônio quaternário, como também crescem ativamente neles. Esses microrganismos são resistentes às soluções desinfetantes e também às gazes e bandagens embebidas nessas soluções, uma vez que as fibras tendem a neutralizar os quats.

Antes de abordarmos o próximo grupo de agentes químicos, veja a **Figura 7.10**, que compara a efetividade de alguns dos antissépticos discutidos.

Conservantes químicos de alimentos

Os conservantes químicos frequentemente são adicionados aos alimentos para retardar sua deterioração. O *dióxido de enxofre* (SO_2) tem sido utilizado como desinfetante há bastante tempo, sobretudo na fabricação de vinho. Homero mencionou o seu uso em *A odisseia*, escrita cerca de 2.800 anos atrás. Entre os aditivos mais comuns estão o benzoato de sódio, o ácido sórbico e o propionato de cálcio. Essas substâncias químicas são ácidos orgânicos simples ou sais de ácidos orgânicos, que o corpo metaboliza prontamente e que, em geral, são considerados seguros

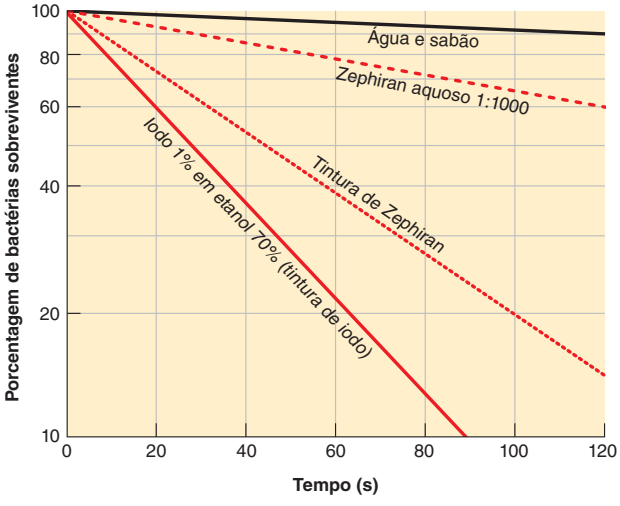


Figura 7.10 Uma comparação da efetividade de vários antissépticos. Quanto maior a inclinação descendente da curva de morte, mais efetivo é o antisséptico. A solução de iodo 1% em etanol 70% é a mais efetiva; água e sabão são os menos efetivos. Observe que uma tintura de **Zephiran** é mais eficaz que uma solução aquosa do mesmo antisséptico.

P Por que a tintura de Zephiran é mais eficaz que a solução aquosa?

em alimentos. O *ácido sórbico*, ou seu sal mais solúvel, o *sorbato de potássio,* e o *benzoato de sódio* impedem os bolores de crescerem em certos alimentos ácidos, como o queijo e os refrigerantes. Esses alimentos, geralmente com um pH de 5,5 ou menos, são mais suscetíveis à deterioração pelo bolor. O *propionato de cálcio*, um fungistático efetivo utilizado em pães, previne o crescimento de bolores em superfícies e de bactérias do gênero *Bacillus* que produzem uma secreção semelhante a um muco, que deixa o pão viscoso. Esses ácidos orgânicos inibem o crescimento de bolores, não por afetar o pH, mas por interferir no metabolismo do bolor ou na integridade de sua membrana plasmática.

O *nitrato de sódio* e o *nitrito de sódio* são adicionados a muitos produtos derivados de carne, como o presunto, o bacon, as salsichas e as linguiças. O ingrediente ativo é o nitrito de sódio, que certas bactérias na carne também podem produzir a partir do nitrato de sódio. Essas bactérias usam o nitrato como substituto do oxigênio em condições anaeróbias. O nitrito tem duas funções principais: preservar a agradável cor vermelha da carne ao reagir com os componentes do sangue e prevenir a germinação e o crescimento de quaisquer endósporos botulínicos que possam estar presentes. O nitrito inibe seletivamente algumas enzimas que contêm ferro de *Clostridium botulinum*. Existe uma preocupação de que a reação dos nitritos com os aminoácidos possa formar determinados produtos carcinogênicos, chamados de **nitrosaminas**, assim, a quantidade de nitritos adicionados aos alimentos tem reduzido nos últimos anos por essa razão. Contudo, o uso de nitritos continua devido ao seu valor comprovado na prevenção do botulismo. Como as nitrosaminas são formadas no corpo a partir de outras fontes, o risco adicional apresentado por um uso limitado de nitratos e nitritos na carne é inferior ao que se pensava anteriormente.

Antibióticos

Os antimicrobianos discutidos neste capítulo não são úteis para ingestão ou injeção no tratamento de doenças. Antibióticos são usados para esse objetivo. No mínimo dois antibióticos possuem utilização considerável na conservação de alimentos. Nenhum deles tem valor para fins clínicos. A *nisina* é frequentemente adicionada ao queijo para inibir o crescimento de determinadas bactérias formadoras de endóporos que causam deterioração. Esta é um exemplo de bacteriocina, uma proteína que é produzida por uma bactéria e que inibe outra (ver Capítulo 8, p. 231). A nisina está naturalmente presente em pequenas quantidades em muitos laticínios. Ela é insípida, facilmente digerida e atóxica. A *natamicina* (pimaricina) é um antibiótico antifúngico aprovado para uso em alimentos, principalmente em queijos.

Aldeídos

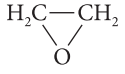
Os **aldeídos** estão entre os antimicrobianos mais efetivos. Dois exemplos são o formaldeído e o glutaraldeído. Eles inativam proteínas, formando ligações cruzadas covalentes com diversos grupos funcionais orgânicos nas proteínas (—NH^2 —OH, —COOH e —SH). O *gás de formaldeído* é um excelente desinfetante. No entanto, sua forma mais comumente disponível é a *formalina*, solução aquosa a 37% de gás formaldeído. A formalina antigamente era bastante usada para conservar amostras biológicas e tornar inativas as bactérias e os vírus presentes nas vacinas.

O *glutaraldeído* é um parente químico do formaldeído, sendo um produto químico menos irritante e mais efetivo que este último. O glutaraldeído é usado para desinfetar instrumentos hospitalares, incluindo endoscópios e equipamentos de terapia respiratória, porém eles precisam ser primeiramente limpos de forma cuidadosa. Quando usado em uma solução a 2% (Cidex), é bactericida, tuberculocida e virucida em 10 minutos, e esporocida em 3 a 10 horas. O glutaraldeído é um dos poucos desinfetantes químicos líquidos que pode ser considerado um agente esterilizante. Para fins práticos, 30 minutos são frequentemente considerados o tempo máximo permitido para a atuação de um esporicida, contudo, esse é um critério que o glutaraldeído não pode atender. Tanto o glutaraldeído quanto a formalina são usados por agentes funerários para embalsamar.

Um possível substituto para muitos usos do glutaraldeído é o *orto-fitalaldeído* (OFA), que é mais efetivo contra a maioria dos microrganismos, sendo pouco irritante.

Esterilização química

A esterilização com o uso de agentes químicos líquidos é possível, porém mesmo substâncias químicas esporocidas, como o glutaraldeído, normalmente não são consideradas esterilizantes na prática. Entretanto, os quimioesterilizantes gasosos frequentemente são utilizados como substitutos de processos físicos de esterilização. Sua aplicação requer a utilização de uma câmara fechada, similar a uma autoclave. É provável que, o exemplo mais comum seja o *óxido de etileno*:



Sua atividade depende da *alquilação,* isto é, da substituição de átomos de hidrogênio lábeis das proteínas de um determinado grupo químico (como —SH, —COOH ou —CH_2CH_2OH) por um radical químico. Isso ocasiona a formação de ligações cruzadas em ácidos nucleicos e proteínas, e inibe as funções celulares vitais. O óxido de etileno destrói todos os microrganismos e endósporos, mas requer um período de exposição prolongado de várias horas. Ele é tóxico e explosivo em sua forma pura;

Caso clínico

O norovírus, vírus não envelopado, é uma das causas da gastrenterite aguda. Ele pode ser disseminado via consumo de água ou alimentos contaminados por fezes, pelo contato direto com uma pessoa infectada ou via contato com uma superfície infectada. Amy pode descartar a transmissão via alimentar imediatamente. A pequena escola particular não possui um programa de merenda escolar; todos os estudantes e funcionários levam seus lanches de casa. Após encontrar-se com o diretor, Amy conversa com a equipe de vigilância e os instrui a utilizar quat para limpar a escola. Ela pede-lhes para prestar uma atenção especial às áreas com alto potencial de contaminação fecal, principalmente assentos sanitários, descargas, maçanetas internas das cabines dos banheiros e maçanetas internas das portas dos banheiros. Amy está segura de que evitou um grande surto, mas na sexta-feira, 42 estudantes e mais 6 membros da equipe de funcionários ligaram relatando sintomas similares.

Por que o quat não foi funcional em eliminar os vírus?

178 192 194 195

FOCO CLÍNICO

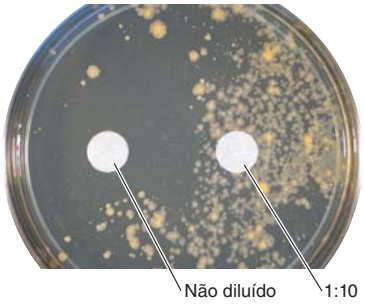
Infecção após injeção anestésica

Neste quadro você encontrará uma série de questões que agentes de controle de infecções se perguntam quando tentam descobrir a origem de uma infecção. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. O Dr. Priya Agarwal, médico infectologista, relatou ao departamento de saúde que, nos últimos 3 meses, atendeu 12 pacientes com infecções dos tecidos moles por *Mycobacterium abscessus*. Micobactérias de crescimento lento, incluindo *M. tuberculosis* e *M. leprae*, são patógenos humanos comuns, mas o Dr. Agarwal estava preocupado, uma vez que essas infecções estavam sendo provocadas por micobactérias de crescimento rápido (RGM, de *rapidly growing mycobacteria*).

   Onde essas RGM são normalmente encontradas? (*Dica*: leia a p. 312.)

2. As RGM são normalmente encontradas no solo e na água. No relatório do Dr. Agarwal, ele observou que todos os 12 pacientes receberam injeções para procedimentos estéticos aplicadas pelo mesmo médico. O procedimento da injeção consistia na limpeza da pele com algodão embebido em Zephiran diluído (1:10), seguida de antissepsia com *swabs* embebidos em uma solução de iodo preparada comercialmente, e anestesia da área com 0,5 mL de lidocaína a 1%, aplicada com agulha de calibre 22 e seringa estéreis.



Teste de discodifusão do Zephiran contra *M. abscessus*.

   O que o Dr. Agarwal precisa para determinar a fonte da infecção?

3. O Dr. Agarwal solicitou culturas da superfície interna dos recipientes de metal que armazenam as pinças e os chumaços de algodão. Também solicitou culturas dos *swabs* preparados com iodo, dos chumaços de algodão embebidos em Zephiran, da lidocaína, do Zephiran diluído e não diluído, e de um frasco lacrado de água destilada utilizada para a diluição do Zephiran.

   Que tipo de desinfetante é o Zephiran?

4. O Zephiran é um quat. Os resultados da cultura mostraram que apenas os chumaços de algodão embebidos no Zephiran apresentaram crescimento de *M. abscessus*. O Dr. Agarwal realizou, então, o ensaio de discodifusão (ver figura) do Zephiran diluído e não diluído.

   O que o ensaio revelou? O que o Dr. Agarwal deve dizer ao médico responsável em relação à prevenção de futuras infecções?

5. Uma pesquisa recente mostrou que a imersão de chumaços de algodão em desinfetantes seleciona bactérias resistentes. Adicionalmente, a capacidade desinfetante do Zephiran e de outros quats é reduzida pela presença de material orgânico, como chumaços de algodão ou toalhas. O Dr. Agarwal informou ao médico responsável que os chumaços de algodão não deveriam ser armazenados no desinfetante; isso pode levar a uma contaminação dos pacientes por bactérias.

Fonte: adaptado de *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65(12): 2574–2581 (2010).

assim, normalmente é misturado a um gás não inflamável, como o dióxido de carbono. Entre suas vantagens está o fato de que é possível realizar processos de esterilização à temperatura ambiente e ele é altamente penetrante. Alguns hospitais maiores são frequentemente capazes de esterilizar até mesmo colchões em câmaras de óxido de etileno especiais.

O *dióxido de cloro* é um gás de curta duração que, em geral, é preparado no local de sua utilização. Notavelmente, ele tem sido utilizado na fumigação de ambientes fechados contaminados com endósporos de antraz. O dióxido de cloro é mais estável em soluções aquosas. Seu uso mais comum é no tratamento de água, antes da etapa de cloração, onde seu objetivo é remover ou reduzir a formação de alguns compostos carcinogênicos às vezes formados durante a cloração.

Plasmas

Além dos três estados tradicionais da matéria – sólido, líquido e gasoso – existe um quarto estado, chamado de plasma. **Plasma** é um estado da matéria no qual um gás é excitado, nesse caso por um campo eletromagnético, para formar uma mistura de núcleos com cargas elétricas variáveis e elétrons livres. Instituições de saúde enfrentam cada vez mais o desafio de esterilizar instrumentos cirúrgicos plásticos ou metálicos utilizados em muitos procedimentos modernos de cirurgias artroscópicas e laparoscópicas. Esses instrumentos possuem tubos longos e ocos, muitos com um diâmetro interior de apenas alguns milímetros, e são difíceis de serem esterilizados. A *esterilização por plasma* é um método confiável para essa finalidade. Os instrumentos são colocados em um recipiente onde uma combinação de vácuo, campo eletromagnético e substâncias químicas, como peróxido de hidrogênio (algumas vezes acompanhado de ácido peracético), forma o plasma. Esse plasma tem muitos radicais livres, que rapidamente destroem até mesmo microrganismos formadores de endósporos. A vantagem desse processo, que possui elementos de esterilização tanto química quanto física, é a de requerer apenas baixas temperaturas, embora seja relativamente caro.

Fluidos supercríticos

O uso de fluidos supercríticos em processos de esterilização combina métodos físicos e químicos. Quando dióxido de carbo-

no é comprimido até o ponto de atingir um estado "supercrítico", ele apresenta propriedades tanto de líquido (com solubilidade aumentada) quanto de gás (com tensão superficial diminuída). Organismos expostos a *dióxido de carbono supercrítico* são inativados, incluindo a maioria dos organismos vegetativos que causam deterioração e patógenos que se desenvolvem em alimentos. Mesmo a inativação dos endósporos requer apenas uma temperatura de cerca de 45°C. Utilizado há vários anos no tratamento de alimentos, o dióxido de carbono supercrítico tem sido usado recentemente para descontaminar implantes médicos, como ossos, tendões ou ligamentos retirados de pacientes doadores.

Peroxigênios e outras formas de oxigênio

Os **peroxigênios** são um grupo de agentes oxidantes que inclui o peróxido de hidrogênio e o ácido peracético.

O peróxido de hidrogênio é um antisséptico encontrado em muitos armários de medicamentos domésticos e em salas de suprimentos hospitalares. Ele não é um bom antisséptico para feridas expostas, sendo rapidamente degradado em água e oxigênio gasoso pela ação da enzima catalase, que está presente nas células humanas (ver Capítulo 6, p. 155). Contudo, o peróxido de hidrogênio desinfeta efetivamente objetos inanimados, e chega a apresentar efeito esporocida nessas aplicações em concentrações elevadas. Em uma superfície inerte, as enzimas, normalmente protetoras das bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas, são suplantadas pelas altas concentrações de peróxido utilizadas. Devido a esses fatores, e à sua rápida degradação em água e oxigênio, a indústria de alimentos está aumentando a utilização de peróxido de hidrogênio no empacotamento asséptico (ver Figura 787). Os materiais de empacotamento passam através de uma solução aquecida da substância química antes de serem transformados em uma embalagem. Além disso, muitos usuários de lentes de contato estão familiarizados com o uso do peróxido de hidrogênio como desinfetante. Após a desinfecção, um catalisador de platina no *kit* de desinfecção da lente destrói o peróxido de hidrogênio residual, para que ele não permaneça na lente, onde poderia causar irritação ocular.

O peróxido de hidrogênio gasoso, aquecido, pode ser utilizado como um esterilizante de atmosferas e superfícies. Os quartos de hospital, por exemplo, podem ser rápida e rotineiramente descontaminados utilizando-se um equipamento da marca Bioquell. O quarto é selado com o aparato gerador em seu interior e os controles do lado de fora. Uma vez que o quarto selado tenha passado por um ciclo de descontaminação, o vapor de peróxido de hidrogênio é cataliticamente convertido em vapor de água e oxigênio.

O *ácido peracético* (*ácido peroxiacético,* ou *PAA*) é um dos esporicidas químicos líquidos disponíveis mais efetivos e pode ser utilizado como esterilizante. Seu modo de ação é similar ao do peróxido de hidrogênio. Geralmente é efetivo em endósporos e vírus em 30 minutos, e destrói as bactérias na forma vegetativa e os fungos em menos de 5 minutos. O ácido peracético tem muitas aplicações na desinfecção de equipamentos médicos e de processamento de alimentos, sobretudo endoscópios, pois não deixa resíduos tóxicos (apenas água e pequenas quantidades de ácido acético) e é minimamente afetado pela presença de matéria orgânica. A FDA aprovou o uso do PAA para lavagem de frutas e vegetais.

Outros agentes oxidantes incluem o *peróxido de benzoíla*, provavelmente mais conhecido como o principal componente dos medicamentos de venda livre para acne. O *ozônio* (O^3) é uma forma altamente reativa de oxigênio, gerada pela passagem de oxigênio por descargas elétricas de alta voltagem. Ele é responsável pelo odor fresco do ar após um relâmpago, próximo a faíscas elétricas ou à luz ultravioleta. O ozônio é frequentemente utilizado em suplementação à cloração na desinfecção da água, uma vez que ele auxilia na neutralização de sabores e odores. Embora o ozônio seja um agente microbicida mais efetivo que o cloro, sua atividade residual dificilmente é mantida em água.

Caso clínico

Os quats são virucidas contra vírus envelopados. Na segunda-feira, um total de 103 de 266 funcionários e estudantes apresentavam vômito e diarreia. Com quase metade da escola doente ou retornando às atividades após ter estado doente, Amy decide ligar para o Departamento de Saúde do Estado de Maryland. Após analisar seus registros juntamente com um estatístico do departamento de saúde, ela descobre que os fatores de risco mais significativos para a infecção eram o contato com um indivíduo doente ou estar na primeira série. Todos, com exceção de cinco estudantes da primeira série, relataram estar com doença diarreica. Uma vez que a escola é muito pequena, a sala de aula da primeira série também abriga o laboratório de informática da escola. Tanto estudantes, quanto funcionários, compartilham esses computadores. O departamento de saúde envia um responsável para coletar amostras da sala de aula da primeira série, e o norovírus é isolado de um mouse de computador.

Como o vírus foi transmitido de um mouse de computador da sala de aula da primeira série para todas as outras séries e funcionários?

178 192 194 195

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a escolha do desinfetante seria importante se você desejasse desinfetar uma superfície contaminada por vômito e uma superfície contaminada por perdigotos? **7-7**
- O que é mais viável de ser usado em um laboratório clínico: um teste de uso-diluição ou um teste de discodifusão? **7-8**
- Por que o álcool é efetivo contra alguns vírus e não contra outros? **7-9**
- A Betadina é um antisséptico ou um desinfetante quando utilizada sobre a pele? **7-10**
- Qual característica torna os agentes de superfície atrativos para a indústria de laticínios? **7-11**
- Quais desinfetantes químicos podem ser considerados esporicidas? **7-12**
- Quais substâncias químicas são utilizadas para esterilizar? **7-13**

Características e controle microbiano

OBJETIVO DO APRENDIZADO

7-14 Explicar como o controle do crescimento microbiano é afetado pelo tipo de microrganismo.

Muitos biocidas tendem a ser mais eficientes contra bactérias gram-positivas, enquanto grupo, do que contra bactérias gram-

-negativas. Um fator fundamental nessa resistência relativa a biocidas é a camada externa de lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas. Entre as bactérias gram-negativas, membros dos gêneros *Pseudomonas* e *Burkholderia* são de especial interesse. Essas bactérias estritamente relacionadas são muito resistentes aos biocidas (ver Figura 7.6) e são capazes de crescer ativamente em alguns desinfetantes e antissépticos, mais especificamente em compostos quaternários de amônio. Essas bactérias também são resistentes a muitos antibióticos (ver Capítulo 20). Essa resistência a antimicrobianos químicos está relacionada principalmente às características de suas *porinas* (orifícios presentes na parede das bactérias gram-negativas; ver Figura 4.13c, p. 82). As porinas são altamente seletivas em relação às moléculas que penetram na célula.

As micobactérias são outro grupo de bactérias não formadoras de endósporos que exibem uma resistência maior que o normal aos biocidas químicos. (Ver quadro Foco clínico, p. 193.) Esse grupo inclui *Mycobacterium tuberculosis*, o patógeno que causa a tuberculose. A parede celular desse organismo, e de outros membros desse gênero, possui um componente céreo e rico em lipídeos. As instruções nos rótulos de desinfetantes frequentemente especificam se o produto é tuberculocida, indicando se é eficiente contra as micobactérias. Testes tuberculocidas especiais foram desenvolvidos para avaliar a eficácia dos biocidas contra esse grupo bacteriano.

Os endósporos bacterianos são afetados por relativamente poucos biocidas. (A atividade dos principais grupos de antimicrobianos químicos contra micobactérias e endósporos é resumida na **Tabela 7.7**.) Os cistos e oocistos dos protozoários também são relativamente resistentes à desinfecção química.

A resistência dos vírus aos biocidas depende, em grande parte, da presença ou ausência de um envelope. Os agentes antimicrobianos que são lipossolúveis possuem maior probabilidade de serem eficientes contra os vírus envelopados. O rótulo desse tipo de agente indicará que ele é efetivo contra vírus lipofílicos. Os vírus não envelopados, que possuem apenas um revestimento proteico, são mais resistentes – uma quantidade menor de biocidas é efetiva contra eles.

Tabela 7.7 Efetividade dos antimicrobianos químicos contra endósporos e micobactérias

Agente químico	Efeito contra endósporos	Efeito contra micobactérias
Glutaraldeído	Leve	Bom
Cloro	Leve	Leve
Alcoóis	Baixo	Bom
Iodo	Baixo	Bom
Compostos fenólicos	Baixo	Bom
Clorexidina	Nenhum	Leve
Bisfenóis	Nenhum	Nenhum
Quats	Nenhum	Nenhum
Prata	Nenhum	Nenhum

Um problema que ainda não foi completamente resolvido é a eliminação dos príons. Os príons são proteínas infecciosas que causam doenças neurológicas, as encefalopatias espongiformes, como a doença popularmente conhecida como "síndrome da vaca louca" (ver Capítulo 22, p. 631). Para destruir os príons, as carcaças de animais infectados são incineradas. Um grande problema, no entanto, é a desinfecção de instrumentos cirúrgicos expostos à contaminação por príons. O processo normal de autoclave é comprovadamente inadequado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam o uso combinado de uma solução de hidróxido de sódio e da autoclave a uma temperatura de 134°C. Contudo, estudos recentes mostraram que instrumentos cirúrgicos foram tratados com eficácia para a inativação dos príons, que são proteínas, pela adição de enzimas proteases à solução de lavagem. Os cirurgiões, às vezes, recorrem ao uso de instrumentos descartáveis.

Em suma, é importante relembrar que os métodos de controle de microrganismos, sobretudo os biocidas, não são uniformemente efetivos contra todos os micróbios.

A **Tabela 7.8** resume os agentes químicos usados para controlar o crescimento microbiano.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A presença ou ausência de endósporos interfere nitidamente no controle microbiano, mas por que bactérias gram-negativas são mais resistentes aos biocidas químicos do que as gram-positivas? **7-14**

Os compostos discutidos neste capítulo geralmente não são úteis no tratamento de doenças. Os antibióticos e os patógenos contra os quais eles são ativos serão discutidos no Capítulo 20.

Resolução do caso clínico

O norovírus, vírus extremamente contagioso, pode se disseminar rapidamente de uma pessoa a outra. Além disso, é um vírus não envelopado, assim, não é facilmente destruído pelos biocidas. Amy pergunta ao diretor se, após a escola retornar às atividades plenas, ela pode realizar uma assembleia com os estudantes e funcionários para discutir a importância da lavagem das mãos. A lavagem adequada com água e sabão pode eliminar a transmissão do norovírus a outras pessoas ou superfícies. Amy também se reúne novamente com a equipe de vigilância para discutir as recomendações do departamento de saúde. De acordo com o departamento de saúde, ao realizar a limpeza de superfícies ambientais que estejam visivelmente sujas com fezes ou vômitos, a equipe deve usar máscaras e luvas, uma toalha descartável embebida em detergente diluído para esfregar a superfície por pelo menos 10 segundos e, então, aplicar uma solução de água sanitária doméstica 1:10 por pelo menos 1 minuto. Embora Amy saiba que esta não será a última vez que a escola será afetada por um vírus, ela está segura de que deu um passo positivo em direção à proteção dos alunos e da equipe contra este vírus em particular.

Tabela 7.8 Agentes químicos utilizados no controle do crescimento microbiano

Agente químico	Mecanismo de ação	Uso preferencial	Comentário
Fenol e compostos fenólicos			
Fenol	Ruptura da membrana plasmática, desnaturação das enzimas.	Raramente usado, exceto como padrão de comparação.	Raramente usado como desinfetante ou antisséptico devido às possibilidades de irritação e odor desagradável.
Compostos fenólicos	Ruptura da membrana plasmática, desnaturação das enzimas.	Superfícies ambientais, instrumentos, superfícies cutâneas e membranas mucosas.	Os derivados do fenol são reativos mesmo em presença de material orgânico; um exemplo é o O-fenilfenol.
Bisfenóis	Provavelmente ruptura da membrana plasmática.	Sabonetes antissépticos para as mãos e loções hidratantes.	O triclosano é um exemplo especialmente comum de um bisfenol. É de amplo espectro, porém mais eficaz contra gram-positivas.
Biguanidas (clorexidina)	Ruptura da membrana plasmática.	Antissepsia da pele, sobretudo na lavagem das mãos para cirurgias.	Bactericida contra gram-positivas e gram-negativas, atóxico, persistente.
Halogênios	O iodo inibe a função das proteínas e é um forte agente oxidante; o cloro forma o agente oxidante forte ácido hipocloroso, que altera os componentes celulares.	O iodo é um antisséptico eficaz disponível como tintura e como iodóforo; o gás cloro é usado para desinfetar a água; os compostos de cloro são usados para desinfetar o equipamento de fábricas de laticínios, utensílios para refeições, itens domésticos e vidrarias.	O iodo e o cloro podem agir isoladamente ou como componentes de compostos inorgânicos e orgânicos.
Alcoóis	Desnaturação das proteínas e dissolução dos lipídeos.	Termômetros e outros instrumentos. Quando a pele é limpa com álcool antes de uma injeção, a maior parte da ação antisséptica provavelmente vem da simples limpeza mecânica (degermante) da sujeira e de alguns micróbios.	Bactericida e fungicida, mas ineficaz contra endósporos ou vírus não envelopados; alcoóis comumente utilizados são o etanol e o isopropanol.
Metais pesados e seus compostos	Desnaturação das enzimas e de outras proteínas essenciais.	O nitrato de prata pode ser utilizado na prevenção da oftalmia neonatal; a sulfadiazina de prata é utilizada como creme tópico em queimaduras; o sulfato de cobre é um algicida.	Os metais pesados, como a prata e o mercúrio, são biocidas.
Agentes de superfície			
Sabões e detergentes	Remoção mecânica de microrganismos através de escovação.	Degerminação da pele e remoção de resíduos.	Muitos sabões antibacterianos contêm antimicrobianos.
Sanitizantes ácido-aniônicos	Incerto; pode envolver a inativação ou a ruptura de enzimas.	Sanitizantes nas indústrias de laticínios e de processamento de alimentos.	Amplo espectro de atividade; atóxicos, não corrosivos, e de ação rápida.
Compostos quaternários de amônio (detergentes catiônicos)	Inibição enzimática, desnaturação das proteínas, ruptura das membranas plasmáticas.	Antisséptico para a pele, instrumentos, utensílios, objetos de borracha.	Bactericidas, bacteriostáticos, fungicidas e virucidas contra vírus envelopados. Exemplos de quats são a Zephiran e o Cepacol.
Conservantes químicos de alimentos			
Ácidos orgânicos	Inibição metabólica, afetando principalmente os bolores; a ação não está relacionada à acidez.	Ácido sórbico e ácido benzoico efetivos em pH baixo; parabenos são muito usados em cosméticos e xampus; propionato de cálcio é usado no pão.	Amplamente usados para controlar bolores e algumas bactérias em alimentos e cosméticos.
Nitratos/nitritos	O componente ativo é o nitrito, que é produzido pela ação de bactérias sobre o nitrato. Os nitritos inibem algumas enzimas que contêm ferro dos anaeróbios.	Produtos derivados da carne, como presunto, bacon, salsichas e linguiças.	Previnem o crescimento de *Clostridium botulinum* em alimentos; também conferem coloração avermelhada.
Aldeídos	Desnaturação das proteínas.	O glutaraldeído (Cidex) é menos irritante que o formaldeído e é usado para a desinfecção de equipamentos médicos.	Antimicrobianos muito efetivos.

(continua)

Tabela 7.8 *(Continuação)*

Agente químico	Mecanismo de ação	Uso preferencial	Comentário
Esterilização química			
Óxido de etileno e outros esterilizantes gasosos	Inibem funções vitais da célula.	Principalmente para esterilização de objetos que seriam danificados pelo calor.	O óxido de etileno é o mais comumente utilizado. O peróxido de hidrogênio aquecido e o dióxido de cloro têm usos especiais (a seguir).
Esterilização por plasma	Inibem funções vitais da célula.	Especialmente útil para instrumentos médicos tubulares.	Geralmente peróxido de hidrogênio excitado em vácuo por um campo eletromagnético.
Fluidos supercríticos	Inibem funções vitais da célula.	Especialmente úteis para a esterilização de implantes médicos.	Dióxido de carbono comprimido a um estado supercrítico.
Peroxigênios e outras formas de oxigênio	Oxidação.	Superfícies contaminadas; alguns ferimentos profundos, em que eles são muito efetivos contra os anaeróbios sensíveis ao oxigênio.	O ozônio é amplamente usado como suplemento para a cloração; o peróxido de hidrogênio é um antisséptico fraco, mas um bom desinfetante. O ácido peracético é especialmente efetivo.

Resumo para estudo

A terminologia do controle microbiano (pp. 177-178)

1. O controle do crescimento microbiano pode prevenir infecções e a deterioração dos alimentos.
2. A esterilização é o processo de remoção ou destruição de toda a vida microbiana em um objeto.
3. A esterilização comercial é o tratamento com calor dos alimentos enlatados para destruir os endósporos de *C. botulinum*.
4. A desinfecção é o processo que visa reduzir ou inibir o crescimento microbiano em uma superfície inanimada.
5. Antissepsia é o processo de redução ou inibição dos microrganismos em tecidos vivos.
6. O sufixo *-cida* significa matar; o sufixo *-statico* significa inibir.
7. Sepse é a contaminação bacteriana.

A taxa de morte microbiana (p. 178)

1. As populações bacterianas sujeitas ao calor ou a produtos químicos antimicrobianos normalmente morrem a uma taxa constante.
2. A curva de morte, quando representada graficamente de forma logarítmica, mostra esta taxa de morte constante como uma linha reta.
3. O tempo necessário para a morte de uma população microbiana é proporcional ao número de microrganismos.
4. As espécies microbianas e as fases do ciclo de vida (p. ex., endósporos) possuem diferentes suscetibilidades aos controles físico e químico.
5. A presença de matéria orgânica pode interferir nos tratamentos de calor e na utilização de agentes de controle químico.
6. Exposições prolongadas a menos calor podem produzir o mesmo efeito que um período mais curto sob calor mais intenso.

Ações dos agentes de controle microbiano (pp. 178-179)

Alteração na permeabilidade da membrana (p. 179)

1. A suscetibilidade da membrana plasmática se deve a seus componentes lipídicos e proteicos.
2. Certos agentes de controle químico lesam a membrana plasmática, alterando sua permeabilidade.

Danos às proteínas e aos ácidos nucleicos (p. 179)

3. Alguns agentes de controle microbiano lesam as proteínas celulares ao romperem as ligações de hidrogênio e as ligações covalentes.
4. Outros agentes interferem com a replicação do DNA e do RNA e com a síntese proteica.

Métodos físicos de controle microbiano (pp. 180-185)

Calor (pp. 180-183)

1. O calor frequentemente é usado para eliminar microrganismos.
2. O calor úmido destrói os microrganismos pela desnaturação das enzimas.
3. O ponto de morte térmica (PMT) é a menor temperatura em que todos os microrganismos em uma cultura líquida serão destruídos em 10 minutos.
4. O tempo de morte térmica (TMT) é a duração de tempo necessária para destruir todas as bactérias em uma cultura líquida a uma dada temperatura.
5. O tempo de redução decimal (TRD) é a duração de tempo necessária para que 90% de uma população bacteriana seja destruída a uma dada temperatura.
6. A fervura (100°C) destrói muitas células vegetativas e vírus em 10 minutos.
7. A autoclave (vapor sob pressão) é o método mais efetivo de esterilização com calor úmido. O vapor deve entrar em contato direto com o material a ser esterilizado.
8. Na pasteurização HTST, uma alta temperatura é usada por um curto período de tempo (72°C por 15 segundos) para destruição dos patógenos sem alterar o sabor do alimento. O tratamento com temperaturas ultraelevadas (UHT) (140°C por 4 segundos) é usado para esterilizar laticínios.
9. Os métodos de esterilização com calor seco incluem a chama direta, a incineração e a esterilização com ar quente. O calor seco destrói por oxidação.

10. Diferentes métodos que produzem o mesmo efeito (redução no crescimento microbiano) são denominados tratamentos equivalentes.

Filtração (p. 183)

11. A filtração é a passagem de um líquido ou gás através de um filtro com poros pequenos o suficiente para reter os microrganismos.
12. Os microrganismos podem ser removidos do ar por filtros de ar particulado de alta eficiência (HEPA).
13. Os filtros de membrana compostos de ésteres de celulose são comumente usados para filtrar bactérias, vírus e mesmo proteínas de alto peso molecular.

Baixas temperaturas (pp. 183-184)

14. A eficácia das baixas temperaturas depende do microrganismo e da intensidade da aplicação.
15. A maioria dos microrganismos não se reproduz em temperaturas comuns de refrigerador (0 a 7°C).
16. Muitos microrganismos sobrevivem (mas não crescem) nas temperaturas abaixo de zero, utilizadas para armazenar alimentos.

Alta pressão (p. 184)

17. A alta pressão desnatura as proteínas das células na forma vegetativa.

Dessecação (p. 184)

18. Na ausência de água, os microrganismos não podem crescer, mas podem permanecer viáveis.
19. Vírus e endósporos podem resistir à dessecação.

Pressão osmótica (p. 184)

20. Os microrganismos em altas concentrações de sais e açúcares sofrem plasmólise.
21. Os bolores e as leveduras são mais capazes que as bactérias de crescer em materiais com baixa umidade ou alta pressão osmótica.

Radiação (pp. 184-185)

22. Os efeitos da radiação dependem de seu comprimento de onda, intensidade e duração.
23. A radiação ionizante (raios gama, raios X e feixes de elétrons de alta energia) tem um alto grau de penetração e exerce seu efeito principalmente ionizando a água e formando radicais hidroxila altamente reativos.
24. A radiação ultravioleta (UV), uma forma de radiação não ionizante, tem baixo grau de penetração e causa lesão celular pela formação de dímeros de timina no DNA, que interferem na replicação do DNA; o comprimento de onda germicida mais efetivo é 260 nm.
25. As micro-ondas podem destruir os microrganismos indiretamente à medida que os materiais se aquecem.

Métodos químicos de controle microbiano (p. 185)

1. Os agentes químicos são usados em tecidos vivos (como antissépticos) e em objetos inanimados (como desinfetantes).
2. Poucos agentes químicos proporcionam a esterilidade.

Princípios da desinfecção efetiva (p. 187-188)

3. Muita atenção deve ser dada às propriedades e à concentração do desinfetante a ser usado.
4. A presença de matéria orgânica, o grau de contato com os microrganismos e a temperatura também devem ser considerados.

Avaliando um desinfetante (p. 187)

5. No teste de uso-diluição, a sobrevivência bacteriana na diluição de um desinfetante recomendada pelo fabricante é determinada.
6. Vírus, bactérias formadoras de endósporos, micobactérias e fungos também podem ser usados no teste de uso-diluição.
7. No método de discodifusão, um disco de papel de filtro é embebido em uma substância química e colocado em uma placa de ágar inoculada; a presença de uma zona de inibição indica efetividade.

Tipos de desinfetantes (pp. 188-194)

8. Os compostos fenólicos exercem sua ação lesando as membranas plasmáticas.
9. Bisfenóis, como o triclosano (venda liberada) e o hexaclorofeno (prescrito), são amplamente usados em produtos domésticos.
10. As biguanidas lesam as membranas plasmáticas das células na forma vegetativa.
11. Alguns halogênios (iodo e cloro) são usados isoladamente ou como componentes de soluções inorgânicas ou orgânicas.
12. O iodo pode ser combinado com certos aminoácidos para inativar enzimas e outras proteínas celulares.
13. O iodo está disponível como tintura (em solução com álcool) ou como iodóforo (combinado a uma molécula orgânica).
14. A ação germicida do cloro baseia-se na formação de ácido hipocloroso quando o cloro é adicionado à água.
15. Os alcoóis exercem sua ação desnaturando as proteínas e dissolvendo os lipídeos.
16. Nas tinturas, os alcoóis aumentam a eficácia de outras substâncias químicas antimicrobianas.
17. O etanol aquoso (60 a 95%) e o isopropanol são usados como desinfetantes.
18. A prata, o mercúrio, o cobre e o zinco exercem sua atividade antimicrobiana por meio de uma ação oligodinâmica. Quando os íons de metal pesado se combinam com os grupos sulfidrila (—SH), as proteínas são desnaturadas.
19. Os sabões possuem ação germicida limitada, mas auxiliam na remoção dos microrganismos pela escovação.
20. Os detergentes ácido-aniônicos são usados para limpeza do equipamento de laticínios.
21. Os quats são detergentes catiônicos unidos ao NH^{4+}.
22. Ao romperem as membranas plasmáticas, os quats permitem o vazamento dos constituintes citoplasmáticos para fora da célula.
23. Os quats são mais efetivos contra as bactérias gram-positivas.
24. O SO_2, o ácido sórbico, o ácido benzoico e o ácido propiônico inibem o metabolismo fúngico e são usados como conservantes de alimentos.
25. Os sais de nitrato e nitrito previnem a germinação de endósporos de *C. botulinum* em carnes.
26. A nisina e a natamicina são antibióticos usados na conservação de alimentos, sobretudo queijos.
27. Os aldeídos, como o formaldeído e o glutaraldeído estão entre os desinfetantes químicos mais efetivos. Eles exercem seu efeito antimicrobiano inativando proteínas.
28. O óxido de etileno é o gás mais frequentemente usado para a esterilização. Ele penetra na maioria dos materiais e destrói todos os microrganismos por desnaturação das proteínas.
29. Os radicais livres nos gases de plasma são utilizados para esterilizar instrumentos plásticos.
30. Fluidos supercríticos, que apresentam propriedades de líquidos e gases, podem esterilizar em baixas temperaturas.
31. Peróxido de hidrogênio, ácido peracético, peróxido de benzoíla e ozônio exercem seu efeito antimicrobiano por meio da oxidação de moléculas nas células.

Características e controle microbiano (pp. 194-197)

1. As bactérias gram-negativas geralmente são mais resistentes do que as bactérias gram-positivas aos desinfetantes e antissépticos.
2. As micobactérias, os endósporos, os cistos e os oocistos dos protozoários são muito resistentes aos desinfetantes e aos antissépticos.
3. Os vírus não envelopados geralmente são mais resistentes do que os vírus envelopados aos desinfetantes e antissépticos.
4. Os príons são resistentes à desinfecção e à autoclavação.

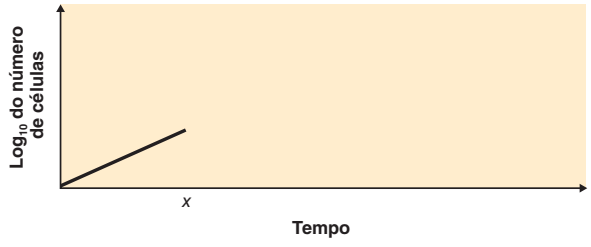
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. O tempo de morte térmica para uma suspensão de endósporos de *Bacillus subtilis* é de 30 minutos em calor seco e menos de 10 minutos em uma autoclave. Que tipo de calor é mais efetivo? Por quê?
2. Se a pasteurização não atinge a esterilização, por que um alimento é tratado por esse método?
3. O ponto de morte térmica não é considerado uma medida precisa da efetividade da esterilização por calor. Liste três fatores que podem alterar o ponto de morte térmica.
4. O efeito antimicrobiano da radiação gama é devido à (a) _____. O efeito antimicrobiano da radiação ultravioleta é devido à (b) _____.
5. DESENHE Uma cultura bacteriana estava em fase log na seguinte figura. No tempo x, um composto antibacteriano foi adicionado à cultura. Desenhe as linhas que representam a adição de um composto bactericida e de um composto bacteriostático. Explique por que a contagem viável não cai imediatamente para zero em *x*.



6. Como a autoclave, o ar quente e a pasteurização ilustram o conceito de tratamentos equivalentes?
7. Como os sais e os açúcares conservam os alimentos? Por que esses são considerados métodos físicos e não métodos químicos de controle microbiano? Cite um alimento que é conservado com açúcar e outro que é conservado com sal. Como você justifica o crescimento ocasional do fungo *Penicillium* na gelatina, que é 50% sacarose?
8. Os valores do teste de uso-diluição para dois desinfetantes testados sob as mesmas condições são: desinfetante A – 1:2; desinfetante B – 1:10.000. Se ambos os desinfetantes são designados para o mesmo objetivo, qual deles você selecionaria?
9. Um grande hospital banha os pacientes queimados em uma banheira de aço inoxidável. Após cada paciente, a banheira é limpa com um quat. Percebeu-se que 14 dos 20 pacientes queimados adquiriram infecções por *Pseudomonas* após serem banhados. Explique essa alta taxa de infecção.
10. NOMEIE Qual bactéria possui porinas, é resistente ao triclosano e sobrevive e pode crescer em quats?

Múltipla escolha

1. Qual dos seguintes processos *não* destrói endósporos?
   a. Autoclavação.
   b. Incineração.
   c. Esterilização por ar quente.
   d. Pasteurização.
   e. Todas as alternativas acima matam endósporos.
2. Qual alternativa seguinte é mais efetiva para esterilizar colchões e placas de Petri plásticas?
   a. Cloro.
   b. Óxido de etileno.
   c. Glutaraldeído.
   d. Autoclavação.
   e. Radiação não ionizante.
3. Qual destes desinfetantes *não* atua rompendo a membrana plasmática?
   a. Compostos fenólicos.
   b. Fenol.
   c. Quats.
   d. Halogênios.
   e. Biguanidas.
4. Qual alternativa seguinte *não pode* ser usada para esterilizar uma solução sensível ao calor armazenada em um recipiente plástico?
   a. Radiação gama.
   b. Óxido de etileno.
   c. Fluidos supercríticos.
   d. Autoclavação.
   e. Radiação de comprimentos de ondas curtos.
5. Qual das alternativas seguintes é utilizada para o controle do crescimento microbiano em alimentos?
   a. Ácidos orgânicos.
   b. Alcoóis.
   c. Aldeídos.
   d. Metais pesados.
   e. Todas as alternativas.

Utilize as informações a seguir para responder às questões 6 e 7. Os dados foram obtidos de um teste de uso-diluição comparando quatro desinfetantes contra *Salmonella choleraesuis*. *C* = crescimento, *NC* = não crescimento.

	Crescimento bacteriano após exposição a			
Diluição	**Desinfetante A**	**Desinfetante B**	**Desinfetante C**	**Desinfetante D**
1:2	NC	C	NC	NC
1:4	NC	C	NC	C
1:8	NC	C	C	C
1:16	C	C	C	C

6. Qual desinfetante é o mais efetivo?
7. Qual(is) desinfetante(s) é(são) bactericida(s)?
   a. A, B, C e D.
   b. A, C e D.
   c. Apenas A.
   d. Apenas B.
   e. Nenhuma das alternativas.

8. Qual alternativa seguinte *não* é uma característica dos compostos quaternários de amônio?
   a. Bactericida contra bactérias gram-positivas.
   b. Esporicida.
   c. Amebicida.
   d. Fungicida.
   e. Destrói vírus envelopados.
9. Um colega está tentando determinar como um desinfetante pode destruir as células. Você observou que, quando ele espalhou o desinfetante em seu leite-litmus reduzido (reagente que fica vermelho em soluções ácidas e azul em alcalinas), o litmus ficou novamente azul. Você sugere para seu colega que:
   a. o desinfetante pode inibir a síntese da parede celular.
   b. o desinfetante pode oxidar moléculas.
   c. o desinfetante pode inibir a síntese de proteínas.
   d. o desinfetante pode desnaturar proteínas.
   e. ele leve seu trabalho para longe do seu.
10. Qual dos seguintes processos mais provavelmente seja um bactericida?
    a. Filtração em membrana.
    b. Radiação ionizante.
    c. Liofilização (criodessecação).
    d. Ultracongelamento.
    e. Todas as alternativas.

Análise

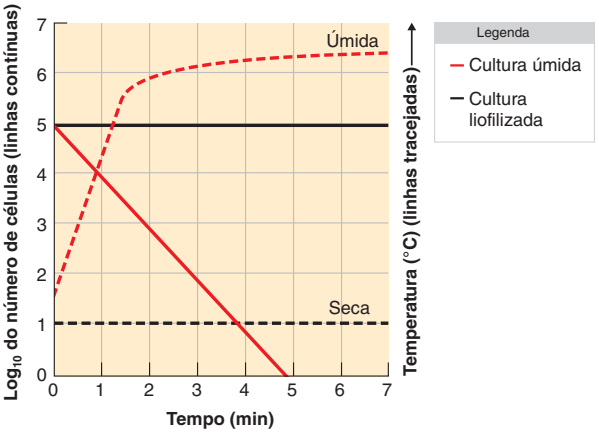
1. O método de discodifusão foi utilizado para avaliar três desinfetantes. Os resultados foram os seguintes:

Desinfetante	Zona de inibição
X	0 mm
Y	5 mm
Z	10 mm

   a. Qual desinfetante foi o mais efetivo contra o organismo?
   b. Você pode determinar se o composto Y foi bactericida ou bacteriostático?
2. Para cada uma das bactérias seguintes, explique por que elas são frequentemente resistentes aos desinfetantes.
   a. *Mycobacterium*.
   b. *Pseudomonas*.
   c. *Bacillus*.
3. O teste de uso-diluição foi usado para avaliar dois desinfetantes contra *Salmonella choleraesuis*. Os resultados foram os seguintes:

	Crescimento bacteriano após exposição		
Tempo de exposição (min)	Desinfetante A	Desinfetante B diluído com água destilada	Desinfetante B diluído com água de torneira
10	C	NC	C
20	C	NC	NC
30	NC	NC	NC

   a. Qual desinfetante foi o mais efetivo?
   b. Qual desinfetante deveria ser usado contra *Staphylococcus*?
4. Para determinar a ação letal da radiação de micro-ondas, duas suspensões de *E. coli* a 10^5 foram preparadas. Uma suspensão de células foi exposta úmida à radiação de micro-ondas, ao passo que a outra foi liofilizada (criodessecação) e, então, exposta à radiação. Os resultados são mostrados na figura a seguir. As linhas pontilhadas indicam a temperatura das amostras. Qual o método mais provável de ação letal da radiação de micro-ondas? Como você supõe que esses dados possam diferir para *Clostridium*?



Aplicações clínicas e avaliação

1. *Entamoeba histolytica* e *Giardia intestinalis* foram isoladas de uma amostra de fezes de um homem de 45 anos, e *Shigella sonnei* foi isolada de uma amostra de fezes de uma mulher de 18 anos. Ambos os pacientes tiveram diarreia, cólicas abdominais intensas e, antes do início dos sintomas digestórios, ambos foram tratados pelo mesmo quiroprático. O quiroprático administrou irrigações colônicas (enemas) nesses pacientes. O dispositivo usado para esse tratamento foi um aparato dependente de gravidade utilizando 12 litros de água da torneira. Não havia válvulas para impedir o refluxo e, assim, todas as partes do aparelho poderiam ter se contaminado com fezes durante cada tratamento colônico. O quiroprático fornecia tratamento colônico para quatro ou cinco pacientes por dia. Entre os pacientes, a peça do adaptador que é inserida no reto era colocada em um "esterilizador de água quente"
   Quais os dois erros cometidos pelo quiroprático?
2. Entre 9 de março e 12 de abril, cinco pacientes de diálise peritoneal crônica em um hospital foram infectados com *Pseudomonas aeruginosa*. Quatro pacientes desenvolveram peritonite (inflamação da cavidade abdominal) e um desenvolveu uma infecção de pele no local da inserção do cateter. Todos os pacientes com peritonite tiveram febre baixa, líquido peritoneal turvo e dor abdominal. Todos os pacientes tinham cateteres de demora peritoneais permanentes, que a enfermeira limpava com gaze embebida em uma solução de iodóforo cada vez que o cateter era conectado ou desconectado da máquina. Alíquotas de iodóforo eram transferidas das garrafas de estoque para pequenos frascos em uso. Culturas do concentrado dialisado e das áreas internas das máquinas de diálise foram negativas; o iodóforo de um frasco plástico pequeno em uso produziu uma cultura pura de *P. aeruginosa*.
   Que técnica inadequada levou a essa infecção?
3. Você está investigando um surto nacional de *Ralstonia mannitolilytica* entre pacientes pediátricos, associado ao uso de um dispositivo de fornecimento de oxigênio contaminado. O dispositivo adiciona umidade e aquece o oxigênio. Os hospitais seguiram as recomendações de limpeza do fabricante ao utilizar um detergente para limpar os componentes reutilizáveis do dispositivo entre os pacientes. A água da torneira é permitida no dispostivo, uma vez que este utiliza um filtro reutilizável de 0,01 µm como barreira biológica entre os compartimentos de ar e água. *Ralstonia* é um bacilo gram-negativo comumente encontrado na água.
   Por que a desinfecção falhou?
   O que você recomendaria para a desinfecção? O dispositivo não pode ser autoclavado.

Na clínica

Como enfermeira(o) de um hospital militar nos Estados Unidos, você é responsável pelo tratamento dos membros feridos nos conflitos recentes do Oriente Médio. Você observa que ferimentos infectados por *Acinetobacter baumannii* não estão respondendo aos antibióticos. Os Centers for Disease Control and Prevention informam que os genes de resistência a antibióticos encontrados em *A. baumannii* são os mesmos encontrados em *Pseudomonas*, *Salmonella* e *Escherichia*. Os genes de resistência à cefalosporina estão localizados no cromossomo, a resistência à tetraciclina é codificada por um plasmídeo e a resistência à estreptomicina está associada a um transposon.

Dica: leia sobre recombinação genética nas páginas 225 a 230.

8

Genética microbiana

Praticamente todas as características microbianas sobre as quais você leu nos capítulos iniciais são controladas ou influenciadas pela hereditariedade.

As características hereditárias dos micróbios incluem sua forma, características estruturais, seu metabolismo, sua capacidade de locomoção e de interação com outros organismos. Os organismos individuais transmitem essas características à sua prole através dos genes.

O desenvolvimento da resistência a antibióticos nos microrganismos é frequentemente carreado em plasmídeos, como os apresentados na fotografia, que são prontamente transferidos entre as células bacterianas. Eles são responsáveis pela emergência de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e do surgimento recente de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenemos. A emergência de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA, de *vancomycin-resistant S. aureus*) constitui uma séria ameaça à assistência aos pacientes. Neste capítulo, você aprenderá como os VRSA adquiriram essa característica.

As doenças emergentes são outra razão da importância de se conhecer a genética. Novas doenças são o resultado da mudança genética em alguns organismos existentes; por exemplo, *E. coli* O157:H7 adquiriu os genes codificadores da toxina Shiga, de *Shigella*.

Atualmente, os microbiologistas estão utilizando a genética para descobrir relações de parentesco entre os organismos, para explorar as origens de microrganismos, como dos vírus HIV e *influenza* H1N1, e para estudar como os genes são expressos.

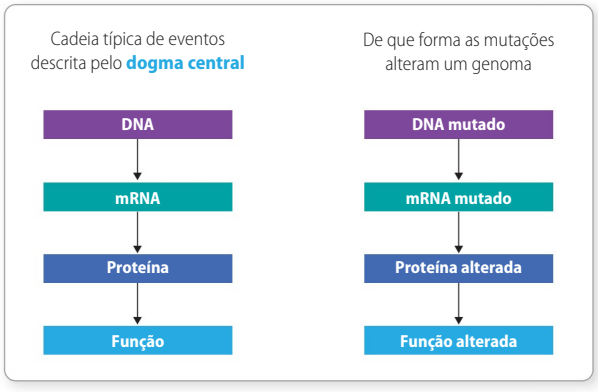
O **Panorama**, na página seguinte, destaca os princípios fundamentais da genética, os quais são explicados em mais detalhes ao longo do capítulo.

DNA plasmidial de *E.coli*.

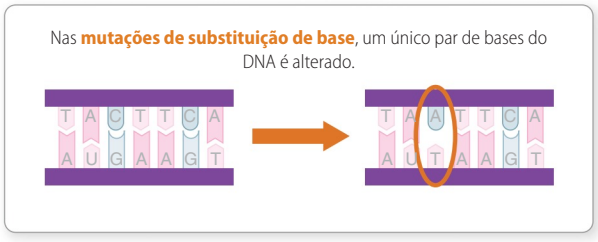
PANORAMA Genética

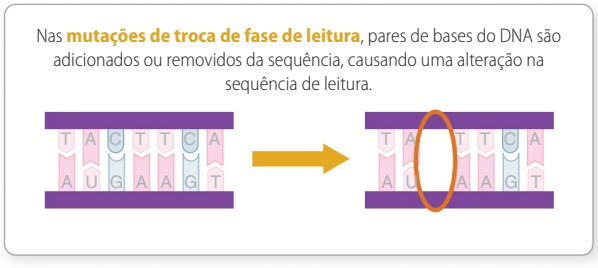
A genética é a ciência da hereditariedade. Ela inclui o estudo dos genes: como eles são replicados, expressos e transferidos de uma geração a outra.

O **dogma central** da biologia molecular descreve como, em geral, o DNA é transcrito em RNA mensageiro, o qual, por sua vez, é traduzido em proteínas que realizam as funções celulares vitais. As mutações introduzem alterações nesse processo – levando ao ganho ou à perda de funções.

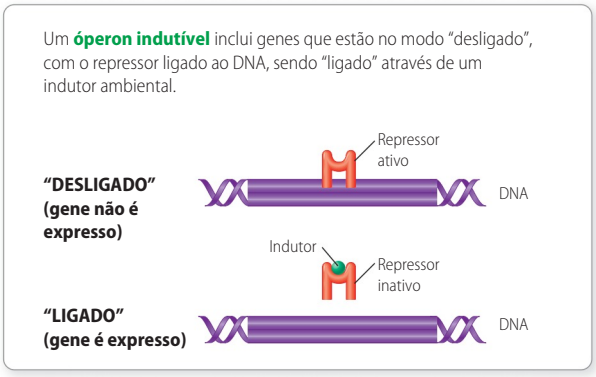


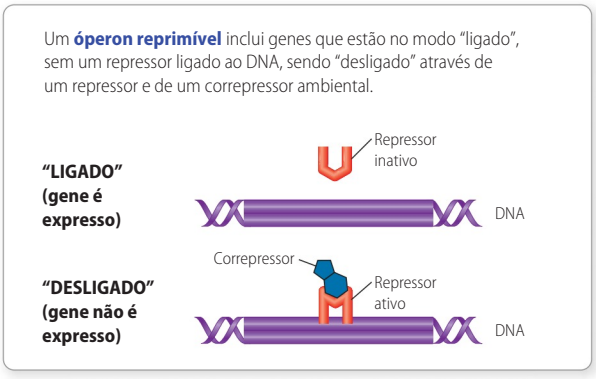
As mutações podem ser provocadas por **substituições de base** ou **mutações de troca de fase de leitura**.

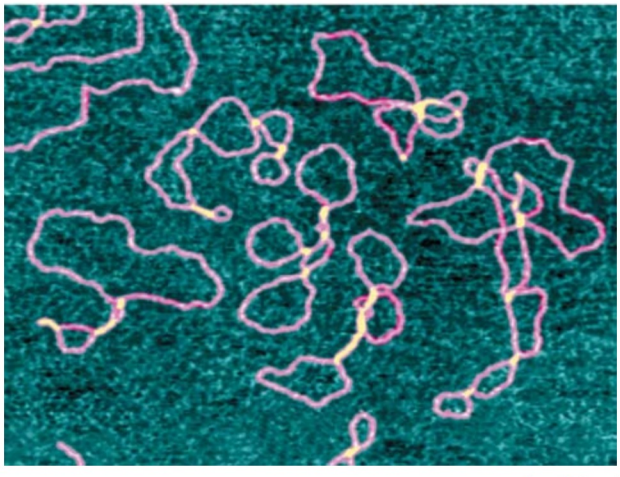




A expressão gênica bacteriana pode ser regulada por óperons, os quais podem ser **indutíveis** ou **repressíveis**.





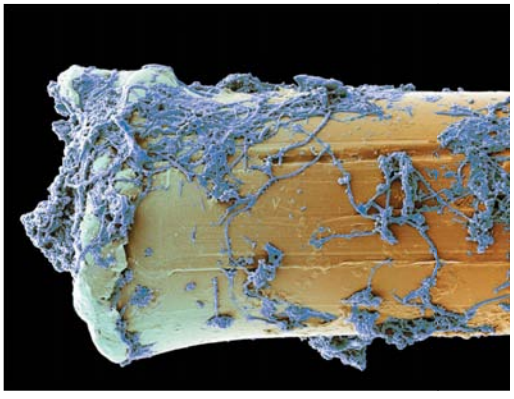


Microfotografia de força atômica mostrando moléculas de DNA AFM 7 nm

A alteração de genes bacterianos e/ou da expressão gênica pode causar doenças, impedir o tratamento de doenças ou ser manipulada para o benefício humano.

MET 0,4 μm

Doença: muitas doenças bacterianas são causadas pela presença de proteínas tóxicas que danificam os tecidos humanos. Essas proteínas tóxicas são codificadas por genes bacterianos. *Vibrio cholerae*, mostrado abaixo, produz uma enterotoxina que provoca diarreia e uma desidratação severa, que pode ser fatal se não for tratada.



MEV 5 μm

Biofilmes: os biofilmes, como o que pode ser observado aqui se desenvolvendo na cerda de uma escova de dente, são produzidos pela alteração da expressão de um gene bacteriano quando as populações são grandes o suficiente. Várias espécies de *Streptococcus*, incluindo *S. mutans*, formam biofilmes em dentes e gengivas, contribuindo para o desenvolvimento da placa e da cárie dentária.

MEV 0,3 μm

Resistência a antibióticos: mutações no genoma bacteriano consistem em um dos primeiros passos em direção ao desenvolvimento da resistência a antibióticos. Esse processo ocorreu com *Staphylococcus aureus*, o qual atualmente é resistente a antibióticos β-lactâmicos, como a penicilina. A meticilina foi introduzida para tratar S. aureus resistentes à penicilina. *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA, de *methicillin-resistant S. aureus*), mostrados abaixo, em roxo, correspondem hoje a uma das principais causas de infecções associadas aos cuidados da saúde.

Biotecnologia: os cientistas podem alterar o genoma dos microrganismos, inserindo genes capazes de produzir proteínas humanas utilizadas no tratamento de doenças. A insulina, utilizada no tratamento do diabetes, é produzida dessa forma.

CONCEITOS-CHAVE

- A expressão do DNA leva à função celular pela produção de proteínas.
- A expressão do DNA pode ser controlada por óperons.
- Mutações alteram as sequências do DNA.
- Mutações no DNA podem alterar a função bacteriana.

Estrutura e função do material genético

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **8-1** Definir *genética*, *genoma*, *cromossomo*, *gene*, *código genético*, *genótipo*, *fenótipo* e *genômica*.
- **8-2** Descrever como o DNA serve de informação genética.
- **8-3** Descrever o processo da replicação do DNA.
- **8-4** Descrever a síntese proteica, incluindo a transcrição, o processamento do RNA e a tradução.
- **8-5** Comparar a síntese proteica em procariotos e eucariotos.

A **genética** é a ciência da hereditariedade. Ela inclui o estudo dos genes: como eles carreiam a informação, como eles são replicados e transferidos para as gerações subsequentes de células ou entre organismos e como a expressão de suas informações determina as características de um organismo. A informação genética em uma célula é chamada de **genoma**. O genoma de uma célula inclui seus cromossomos e plasmídeos. Os **cromossomos** são estruturas contendo DNA que transportam fisicamente a informação hereditária; os cromossomos contêm os genes. Os **genes** são segmentos de DNA (exceto em alguns vírus, nos quais eles são constituídos de RNA*) que codificam produtos funcionais. Em geral, esses produtos são proteínas, mas também podem ser RNAs (RNA ribossomal, RNA transportador ou microRNA).

Vimos, no Capítulo 2, que o DNA é uma macromolécula composta de unidades repetidas, denominadas *nucleotídeos*. Cada nucleotídeo consiste em uma nucleobase (adenina, timina, citosina ou guanina), uma desoxirribose (um açúcar-pentose) e um grupo fosfato (ver Figura 2.16, p. 44). O DNA dentro de uma célula existe como longos filamentos de nucleotídeos, retorcidos em pares, formando uma dupla-hélice. Cada filamento tem uma fileira alternando açúcar e grupos fosfato (seu *arcabouço de açúcar-fosfato*) e uma base nitrogenada aderida a cada açúcar no arcabouço. As duas cadeias são mantidas unidas por ligações de hidrogênio existentes entre as bases nitrogenadas. Os **pares de bases** sempre ocorrem de modo específico: a adenina sempre pareia com a timina, e a citosina sempre pareia com a guanina. Devido a esse pareamento específico de bases, a sequência de bases de uma fita de DNA determina a sequência da outra fita. As duas fitas de DNA são, portanto, *complementares*.

A estrutura do DNA ajuda a explicar as duas características principais do armazenamento da informação biológica. Primeiro, a sequência linear de bases fornece a informação real. A informação genética é codificada pela sequência de bases ao longo do DNA, de modo muito similar à forma como nossa linguagem escrita utiliza uma sequência linear de letras para formar palavras e sentenças. A linguagem genética, entretanto, utiliza um alfabeto contendo somente quatro letras – os quatro tipos de nucleobases no DNA (ou RNA). Contudo, mil dessas quatro bases, o número contido em um gene de tamanho médio, podem ser arranjadas de 4^{1000} formas diferentes. Esse número astronômico explica como os genes podem apresentar variações suficientes para fornecer toda a informação que uma célula necessita para crescer e realizar suas funções. O **código genético**, o grupo de regras que determina como uma sequência de nucleotídeos é convertida na sequência de aminoácidos de uma proteína, será discutido em mais detalhes posteriormente neste capítulo.

Segundo, a estrutura complementar permite a duplicação precisa do DNA durante a divisão celular. Cada célula-filha recebe uma das fitas parentais originais, assegurando, então, que uma das fitas funcionará corretamente.

Grande parte do metabolismo celular está relacionada à tradução da mensagem genética dos genes em proteínas específicas. Um gene normalmente codifica uma molécula de RNA mensageiro (mRNA), que, por fim, resulta na formação de uma proteína. Quando a molécula final que um gene codifica (p. ex., uma proteína) foi produzida, dizemos que o gene foi *expresso*. O fluxo da informação genética, fluindo do DNA para o RNA e dele para as proteínas, pode ser demonstrado da seguinte forma:

Essa teoria foi chamada de **dogma central** por Francis Crick, em 1956, quando ele propôs pela primeira vez que a sequência de nucleotídeos em um DNA determina a sequência de aminoácidos de uma proteína.

ASM: embora o dogma central seja universal em todas as células, o processo difere em procariotos e eucariotos, como veremos neste capítulo.

Genótipo e fenótipo

O **genótipo** de um organismo é a sua constituição genética – todo o seu DNA; a informação que codifica todas as características específicas do organismo. O genótipo representa as propriedades *potenciais*, mas não as propriedades em si. O **fenótipo** refere-se às propriedades *reais*, *expressas*, como a capacidade do organismo de realizar uma reação química em particular. O fenótipo, então, é a manifestação do genótipo.

De certo modo, o fenótipo de um organismo é a coleção de suas proteínas, uma vez que a maioria das propriedades de uma célula deriva de estruturas e funções das proteínas. Nos micróbios, a maioria das proteínas é *enzimática* (catalisa reações particulares) ou *estrutural* (participa em grandes complexos funcionais, como as membranas ou os flagelos). Mesmo os fenótipos que dependem de macromoléculas estruturais, como lipídeos ou polissacarídeos, baseiam-se indiretamente nas proteínas. Por exemplo, a estrutura de uma molécula de lipídeo complexo ou polissacarídeo resulta das atividades catalíticas das enzimas que sintetizam, processam e degradam essas moléculas. Assim, afirmar que os fenótipos se baseiam em proteínas é uma simplificação útil.

DNA e cromossomos

As bactérias geralmente têm um único cromossomo circular consistindo em uma única molécula circular de DNA com

*N. de R.T. Na verdade, são bem mais do que "alguns vírus". A maior parte dos vírus conhecidos (entre 70 e 80% deles) possui RNA como ácido nucléico hereditário.

Figura 8.1 Um cromossomo procariótico.

P O cromossomo é quantas vezes maior do que a célula de 2 μm?

proteínas associadas. O cromossomo é dobrado, forma uma alça e está aderido à membrana plasmática em um ou vários pontos. O DNA de *E. coli* tem cerca de 4,6 milhões de pares de bases e tem aproximadamente 1 mm de comprimento – é 1.000 vezes maior do que toda a célula (**Figura 8.1**). Contudo, o cromossomo ocupa apenas cerca de 10% do volume da célula, uma vez que o DNA está retorcido ou *superenovelado*.

O genoma completo não consiste em genes consecutivos. Regiões não codificantes, chamadas de **repetições curtas em tandem** (**STRs**, de *short tandem repeats*), ocorrem na maioria dos genomas, incluindo no de *E. coli*. As STRs são sequências repetitivas de 2 a 5 sequências de bases. Elas são utilizadas no *fingerprinting* de DNA ("impressão digital do DNA", discutido na p. 254).

Atualmente, as sequências de bases completas dos cromossomos podem ser determinadas. Computadores são utilizados na busca por *janelas abertas de leitura*, isto é, regiões do DNA que provavelmente codificam uma proteína. Como você verá posteriormente, essas janelas são sequências de bases entre códons de início (*start codons*) e de término (*stop codons*). O sequenciamento e a caracterização molecular dos genomas são denominados **genômica**. O uso da genômica no rastreamento do vírus do Oeste do Nilo é descrito no quadro Foco clínico, na página 215.

O fluxo da informação genética

A replicação do DNA possibilita o fluxo de informação genética de uma geração para a seguinte. Isso é chamado de **transferência vertical de genes**. Como mostrado na **Figura 8.2**, o DNA de uma célula se replica antes da divisão celular, de modo que cada célula-filha recebe um cromossomo idêntico ao da célula original. Dentro de cada célula realizando metabolismo, a informação genética contida no DNA flui de outro modo: ela é transcrita em mRNA e, então, traduzida em proteína. Descreveremos os processos de transcrição e tradução mais adiante neste capítulo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Apresente uma aplicação clínica da genômica. **8-1**
- Por que o pareamento de bases no DNA é importante? **8-2**

Replicação do DNA

Na replicação do DNA, uma molécula de DNA de dupla-fita "parental" é convertida em duas moléculas-filhas idênticas. A estrutura complementar das sequências de bases nitrogenadas na molécula de DNA é a chave para a compreensão da replicação do DNA. Como as bases ao longo das duas fitas do DNA dupla-hélice são complementares, uma fita pode agir como molde para a produção da outra (**Figura 8.3a**).

A replicação do DNA requer a presença de diversas proteínas celulares que direcionam uma determinada sequência de eventos. As enzimas envolvidas na replicação do DNA e em outros processos estão listadas na **Tabela 8.1**. Quando a replicação se inicia, o superenovelamento é relaxado pela *topoisomerase* ou *girase*. As duas fitas de DNA parental são desenroladas pela *helicase* e separadas uma da outra em um pequeno segmento de DNA após o outro. Os nucleotídeos livres presentes no citoplasma da célula são pareados às bases expostas da fita simples de DNA parental. Onde a timina está presente na fita original, somente a adenina pode se fixar na nova fita; onde a guanina

Caso clínico: onde há fumaça...

Marcel DuBois, homem de 70 anos e avô de 12 netos, desliga o telefone silenciosamente. O seu médico acabou de notificá-lo sobre os resultados de seu teste de DNA de fezes, que ele havia realizado na Clínica Mayo na semana anterior. O médico de Marcel sugeriu essa nova ferramenta de triagem não invasiva para o câncer colorretal, uma vez que Marcel não estava confortável com a colonoscopia e sempre adiava o procedimento. O teste de DNA de fezes, entretanto, utiliza amostras de fezes, as quais contêm células que foram eliminadas do revestimento do colo. O DNA dessas células é testado para a presença de marcadores de DNA que podem indicar a presença de pólipos pré-cancerosos ou tumores cancerosos. Marcel marca uma consulta com seu médico para a tarde seguinte.

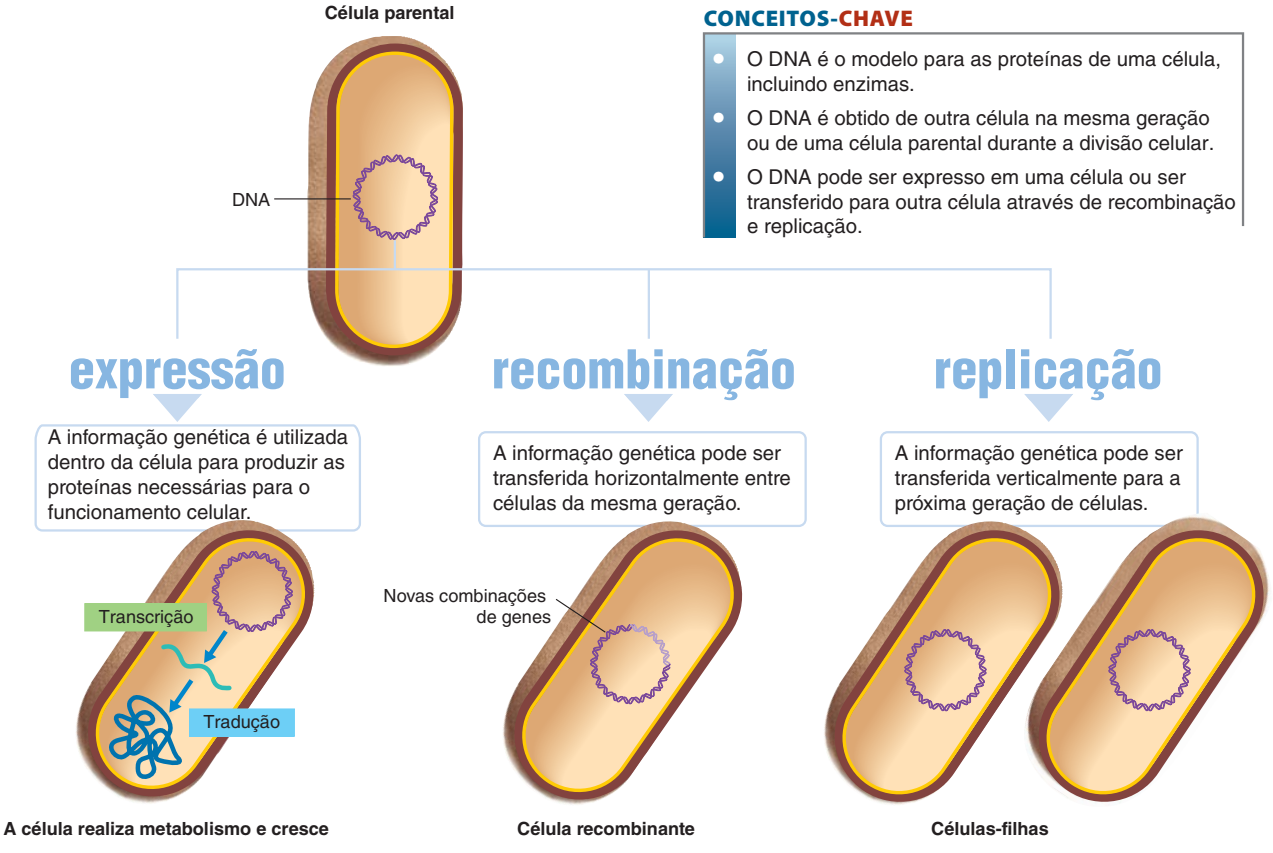
No consultório, o médico explica para Marcel e sua esposa, Janice, que o teste de DNA de fezes detectou a presença de pólipos colorretais serrilhados. Esse tipo de pólipo é geralmente difícil de ser visualizado através da colonoscopia, uma vez que não é proeminente e pode apresentar-se da mesma cor que a parede do colo.

Como o DNA pode mostrar se uma pessoa tem câncer? Leia mais para descobrir.

205 220 224 228

FIGURA DE BASE 8.2

O fluxo da informação genética



está presente na fita parental, somente a citosina pode se fixar, e assim por diante. Quaisquer bases incorretamente pareadas são removidas e substituídas pelas enzimas de replicação. Uma vez alinhado, o nucleotídeo recém-adicionado é unido à fita em crescimento por uma enzima denominada **DNA-polimerase**. Então, o DNA parental se desenrola mais um pouco para permitir a adição do próximo nucleotídeo. O ponto no qual a replicação ocorre é denominado *forquilha de replicação*.

À medida que a forquilha de replicação se move ao longo da fita parental, cada uma das fitas simples desenroladas se combina ou pareia com novos nucleotídeos. A fita original e a fita-filha recém-sintetizada se enovelam. Uma vez que cada nova molécula de DNA dupla-fita contém uma fita original (conservada) e uma fita nova, o processo de replicação é descrito como **replicação semiconservativa**.

Antes de examinarmos em mais detalhes a replicação do DNA, discutiremos a estrutura do DNA (ver, na Figura 2.16 da p. 44, uma visão geral). É importante compreender que as fitas de DNA pareadas estão orientadas em direções opostas umas em relação às outras. Os átomos de carbono do componente açúcar de cada nucleotídeo são numerados de 1′ (pronuncia-se "um linha") a 5′. Para que as bases pareadas fiquem ao lado uma da outra, os açúcares que compõem uma fita estão de cabeça para baixo uns em relação aos outros. A extremidade que tem uma hidroxila ligada ao carbono 3′ é chamada de extremidade 3′ da fita de DNA; a extremidade que tem um fosfato ligado ao carbono 5′ é chamada de extremidade 5′ da fita de DNA. A forma como as duas fitas se encaixam determina que a direção 5′-3′ de uma fita é contrária à direção 5′-3′ da outra fita (Figura 8.3b). Essa estrutura do DNA afeta o processo de replicação, pois as DNA-polimerases podem adicionar novos nucleotídeos somente à extremidade 3′. Portanto, à medida que a forquilha de replicação se movimenta ao longo do DNA parental, as duas novas fitas devem crescer em direções diferentes.

A replicação do DNA necessita de uma grande quantidade de energia. Essa energia é fornecida pelos nucleo-

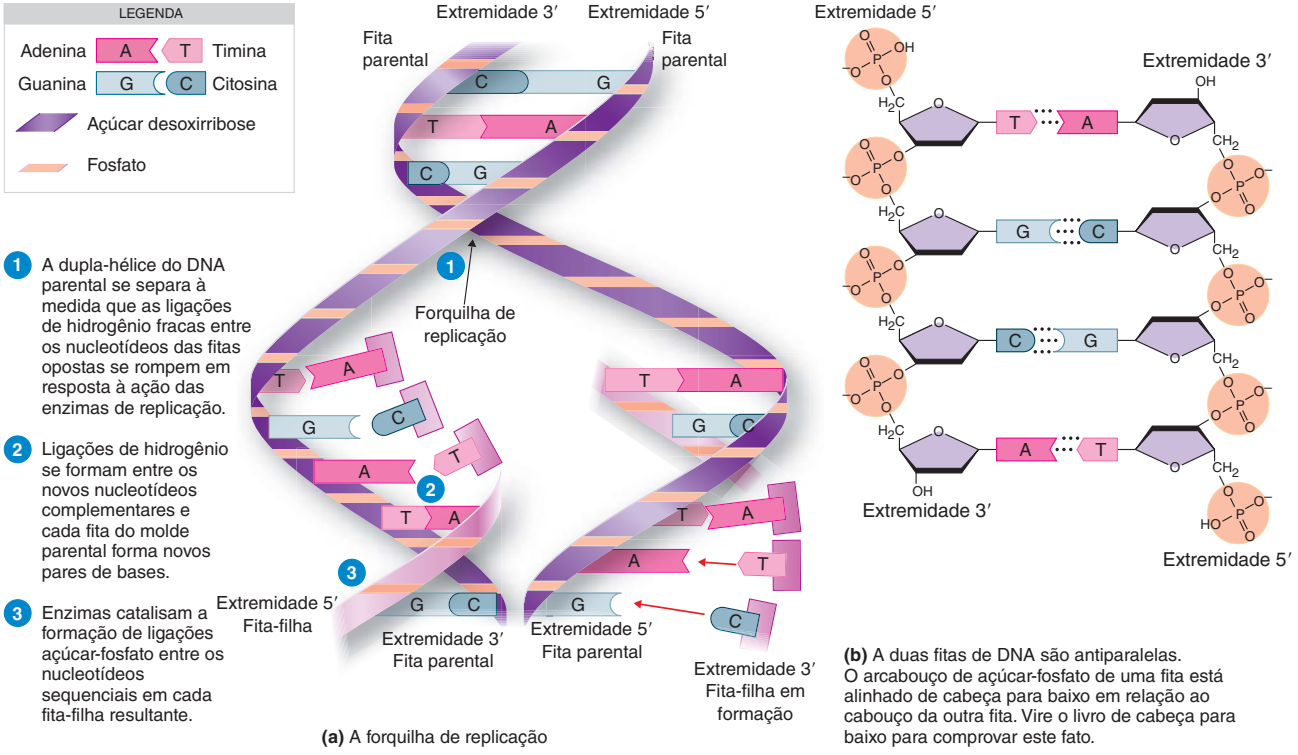


Figura 8.3 Replicação do DNA.

P Qual a vantagem da replicação semiconservativa?

Tabela 8.1 Enzimas importantes na replicação, expressão e reparo do DNA

DNA-girase	Relaxa o superenovelamento à frente da forquilha de replicação
DNA-ligase	Forma ligações covalentes que unem as fitas de DNA; fragmentos de Okazaki e novos segmentos no reparo por excisão
DNA-polimerases	Sintetiza DNA; corrige e repara o DNA
Endonucleases	Cliva o arcabouço de DNA em uma fita de DNA; facilita o reparo e inserções
Exonucleases	Cliva o DNA em uma extremidade exposta; facilita o reparo
Helicase	Desenovela a dupla-fita de DNA
Metilase	Adiciona um grupo metil a bases selecionadas no DNA recém-sintetizado
Fotoliase	Utiliza energia da luz visível para separar dímeros de pirimidina induzidos pela luz UV
Primase	Uma RNA-polimerase que sintetiza iniciadores de RNA a partir de um molde de DNA
Ribozima	Enzima de RNA que remove os íntrons e une os éxons
RNA-polimerase	Produz cópias de RNA a partir de um molde de DNA
snRNP	Complexo RNA-proteína que remove os íntrons e une os éxons
Topoisomerase	Relaxa o superenovelamento à frente da forquilha de replicação; separa círculos de DNA ao final da replicação
Transposase	Cliva o arcabouço do DNA, produzindo fitas simples de "extremidades coesivas"

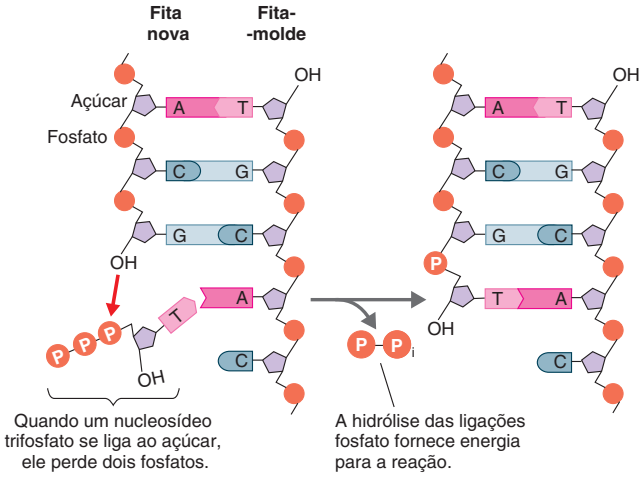


Figura 8.4 **Adicionando um nucleotídeo ao DNA.**

P Por que uma fita está "de cabeça para baixo" em relação à outra fita? Por que ambas as fitas não podem se alinhar no mesmo sentido?

tídeos, que são, na verdade, nucleosídeos trifosfatos. Você já sabe sobre o ATP; a única diferença entre o ATP e o nucleotídeo adenina no DNA é o componente açúcar. A desoxirribose é o açúcar nos nucleosídeos utilizados para sintetizar o DNA, e os nucleosídeos trifosfatos com ribose são usados para sintetizar o RNA. Dois grupos fosfato são removidos para adicionar o nucleotídeo à fita de DNA em crescimento; a hidrólise do nucleosídeo é exergônica e fornece energia para criar as novas ligações na fita de DNA (**Figura 8.4**).

A **Figura 8.5** fornece mais detalhes sobre as muitas etapas que ocorrem nesse processo complexo.

A replicação do DNA de algumas bactérias, como a *E. coli*, acontece *bidirecionalmente* ao redor do cromossomo (**Figura 8.6**). Duas forquilhas de replicação movem-se em direções opostas, para longe da origem de replicação. Como o cromossomo bacteriano é um círculo fechado, as forquilhas, enfim, se encontram quando a replicação é concluída. As duas alças precisam ser separadas por uma topoisomerase. Muitas evidências mostram uma associação entre a membrana plasmática bacteriana e a origem de replicação. Após a duplicação, se cada cópia da origem se liga à membrana em um polo oposto, então cada célula-filha recebe uma cópia da molécula de DNA – isto é, um cromossomo completo.

A replicação do DNA é um processo impressionantemente acurado. Em geral, erros são cometidos em uma taxa de apenas 1 em cada 10 bilhões de bases incorporadas. Essa precisão em

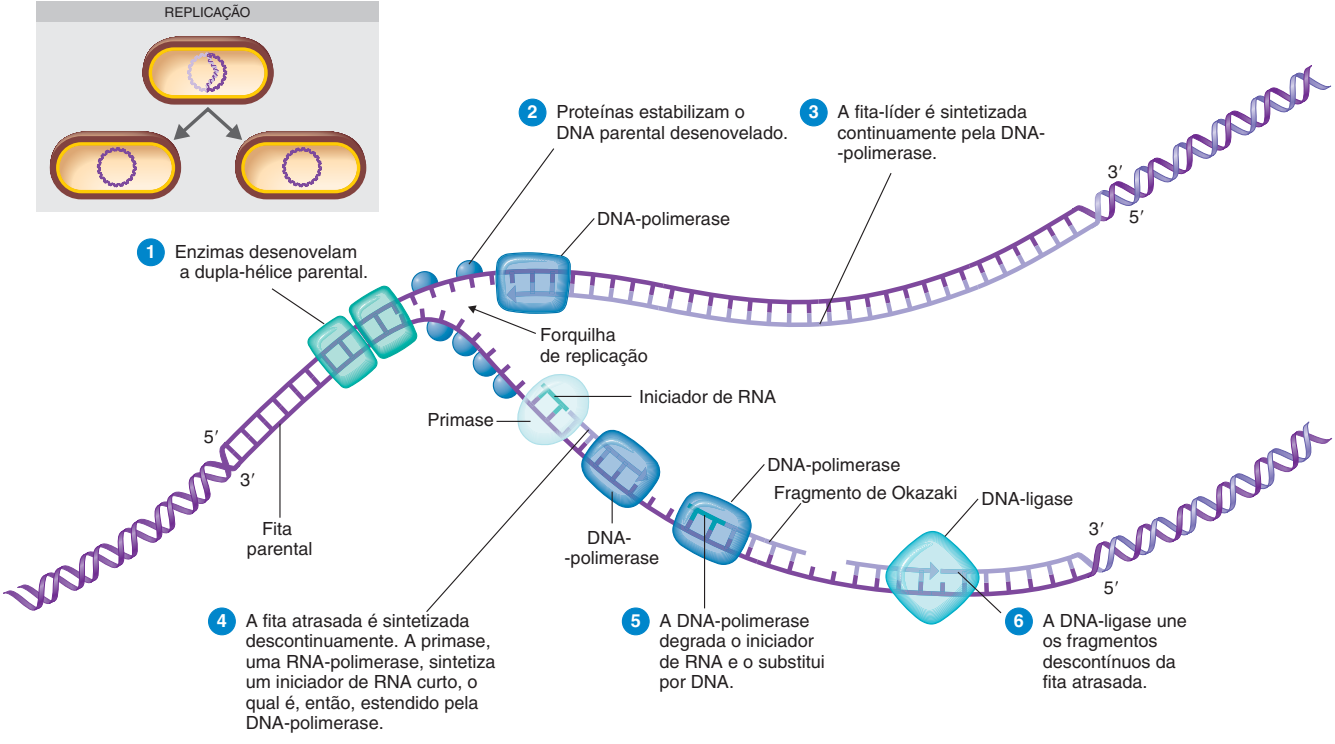
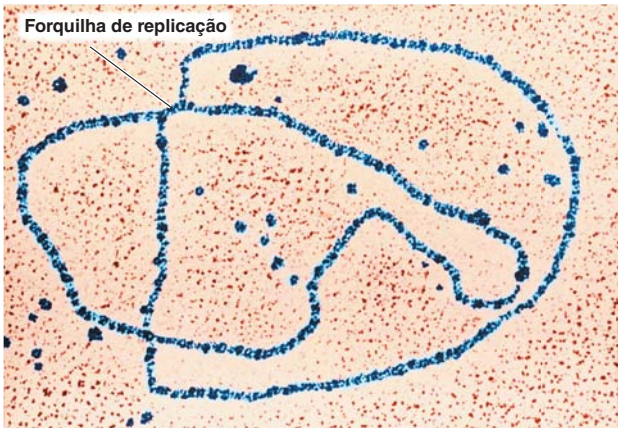
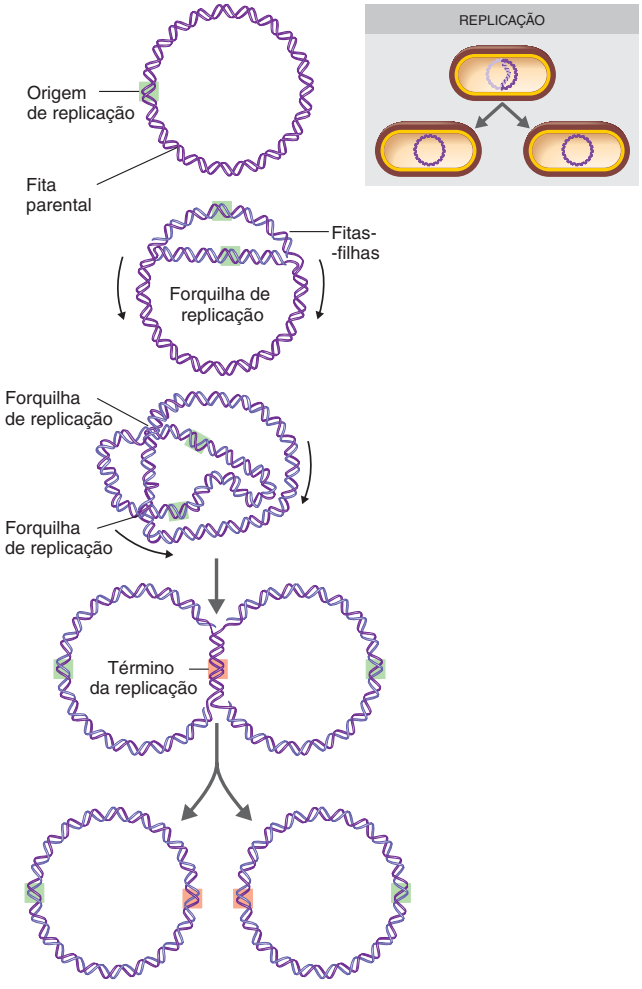


Figura 8.5 **Resumo dos eventos na forquilha de replicação do DNA.**

P Por que uma fita de DNA é sintetizada descontinuamente?



(a) Um cromossomo de *E. coli* em processo de replicação



(b) Replicação bidirecional de uma molécula de DNA circular bacteriano

Figura 8.6 Replicação de DNA bacteriano.

P O que é a origem de replicação?

boa parte ocorre devido à capacidade de *correção* (*proofreading*) da DNA-polimerase. À medida que cada base nova é adicionada, a enzima avalia se a estrutura de pareamento formada está correta. Caso contrário, a enzima remove a base inapropriada e a substitui pela correta. Desse modo, o DNA pode ser replicado de maneira precisa, permitindo que cada cromossomo-filho possa ser praticamente idêntico ao DNA parental.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Descreva a replicação do DNA, incluindo as funções da DNA-girase, da DNA-ligase e da DNA-polimerase. **8-3**

RNA e a síntese proteica

Como a informação no DNA é utilizada para produzir as proteínas que controlam as atividades celulares? No processo de *transcrição*, a informação genética contida no DNA é copiada, ou transcrita, em uma sequência de bases complementares de RNA. A célula usa, então, a informação codificada nesse RNA para sintetizar proteínas específicas pelo processo de *tradução*. Analisaremos em mais detalhes como esses dois processos ocorrem na célula bacteriana.

Transcrição em procariotos

Transcrição é a síntese de uma fita complementar de RNA a partir de um molde de DNA. Discutiremos aqui a transcrição em células procarióticas. A transcrição em eucariotos será discutida na página 211.

O **RNA ribossomal** (**rRNA**) é parte integral dos ribossomos, a maquinaria celular para a síntese proteica. O RNA transportador também está envolvido na síntese proteica, como veremos posteriormente. O **RNA mensageiro** (**mRNA**) transporta a informação codificada para produzir proteínas específicas do DNA aos ribossomos, onde as proteínas são sintetizadas.

Durante a transcrição, uma fita de mRNA é sintetizada utilizando uma porção específica do DNA da célula como molde. Em outras palavras, a informação genética estocada na sequência de bases nitrogenadas do DNA é reescrita, de modo que a mesma informação apareça na sequência de bases do mRNA.

Como na replicação do DNA, uma guanina (G) no molde de DNA determina uma citosina (C) no mRNA sendo sintetizado, e uma C no molde de DNA determina uma G no mRNA. Da mesma forma, uma timina (T) no molde de DNA determina uma adenina (A) no mRNA. Contudo, uma adenina no molde de DNA determina uma uracila (U) no mRNA, uma vez que o RNA contém uracila, em vez de timina. (A uracila tem uma estrutura química ligeiramente diferente da timina, mas o pareamento de bases ocorre da mesma maneira.) Se, por exemplo, a porção-molde de DNA apresentar a sequência de bases 3′-ATGCAT, a fita de mRNA recém-sintetizada apresentará a sequência de bases complementar 5′-UACGUA.

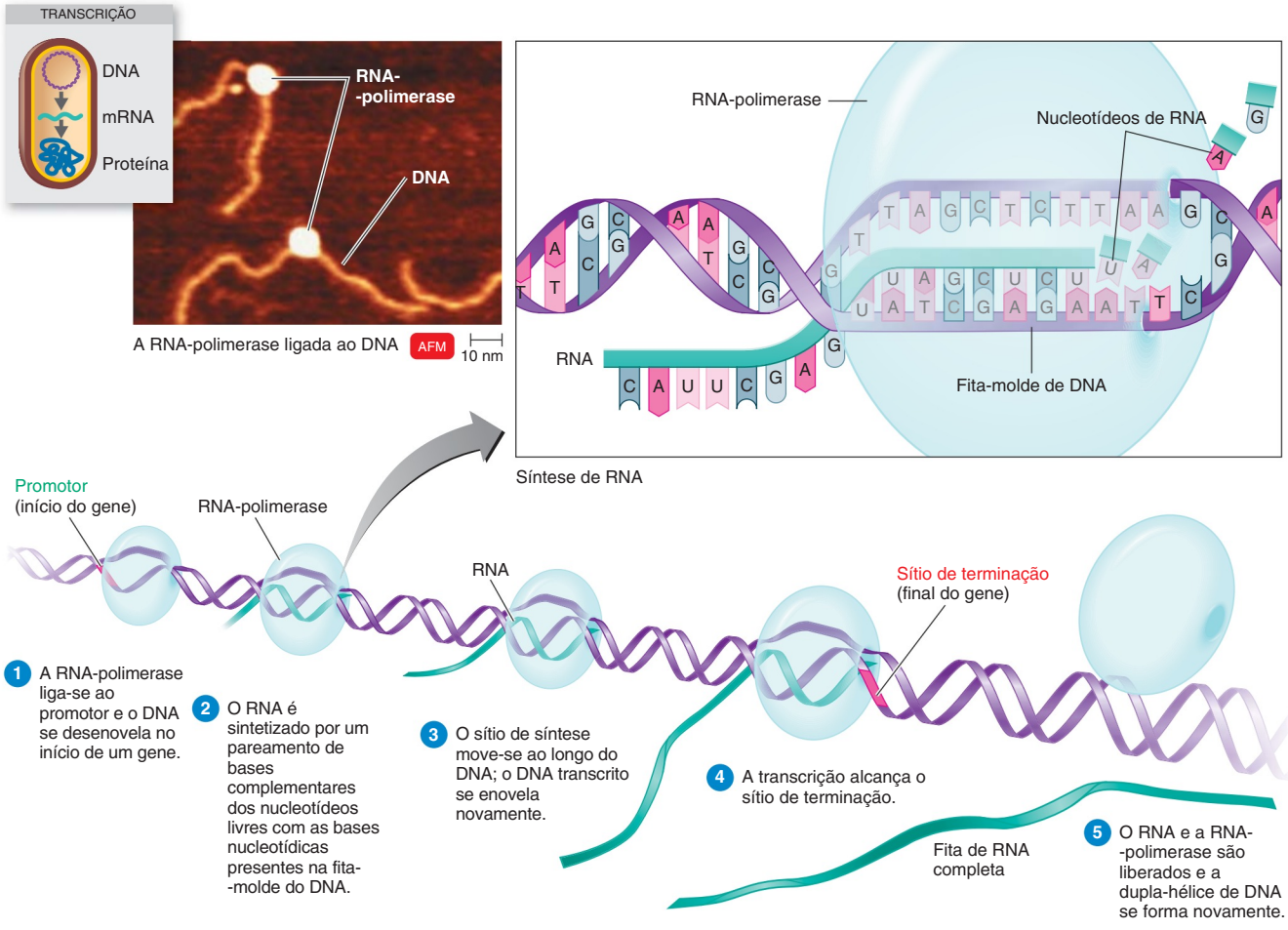


Figura 8.7 O processo de transcrição. O diagrama de orientação indica a relação entre a transcrição e o fluxo global de informação genética em uma célula.

P Quando a transcrição cessa?

O processo de transcrição requer uma enzima, denominada *RNA-polimerase,* e um suprimento de nucleotídeos de RNA (**Figura 8.7**). A transcrição começa quando a RNA-polimerase se liga ao DNA em um local denominado **promotor**. Somente uma das duas fitas de DNA serve como molde para a síntese de RNA para um determinado gene. Como o DNA, o RNA é sintetizado na direção 5′ → 3′. A síntese de RNA continua até que a RNA-polimerase atinja uma região no DNA denominada **sítio de terminação**.

A transcrição permite que a célula produza cópias de curta duração dos genes, que podem ser utilizadas como uma fonte direta de informação para a síntese proteica. O mRNA atua como um intermediário entre a forma de armazenamento permanente (o DNA) e o processo que usa a informação (a tradução).

Tradução

Vimos como a informação genética no DNA é transferida ao mRNA durante a transcrição. Agora, veremos como o mRNA serve de fonte de informação para a síntese proteica. A síntese proteica é chamada de **tradução**, pois envolve a decodificação da "linguagem" dos ácidos nucleicos e a conversão desta em uma "linguagem" de proteínas.

A linguagem do mRNA está em forma de **códons**, grupos de três nucleotídeos, como AUG, GGC ou AAA. A sequência de códons em uma molécula de mRNA determina a sequência de aminoácidos que estarão na proteína a ser sintetizada. Cada códon "codifica" um aminoácido específico. Este é o código genético (**Figura 8.8**).

Os códons são escritos em termos de sua sequência de bases no mRNA. Observe, na Figura 8.8, que existem 64 códons possíveis, mas apenas 20 aminoácidos. Isso significa que a maioria dos aminoácidos é sinalizada por diversos códons alternativos, uma situação denominada **degeneração** do código. Por exemplo, a leucina tem seis códons e a alanina tem quatro. A degeneração permite uma determinada quantidade de leituras

incorretas ou mutações no DNA, sem afetar a proteína final que será produzida.

Dos 64 códons, 61 são códons codificadores e 3 são códons de término (sem sentido). Os **códons codificadores** codificam os aminoácidos, e os **códons de término** (também chamados de *códons de parada*) não o fazem. Em vez disso, os códons de término – UAA, UAG e UGA – assinalam o fim da síntese da molécula de proteína. O códon de início que inicia a síntese da molécula de proteína é AUG, que também é o códon da metionina. Nas bactérias, o códon de início AUG codifica a formilmetionina, em vez da metionina encontrada em outras partes da proteína. A metionina iniciadora é com frequência removida posteriormente, de forma que nem todas as proteínas contêm metionina.

Durante a tradução, os códons de um mRNA são "lidos" sequencialmente; e, em resposta a cada códon, o aminoácido apropriado é adicionado a uma cadeia em crescimento. O local de tradução é o ribossomo, e as moléculas de **RNA transportador** (**tRNA**) reconhecem os códons específicos e transportam os aminoácidos requeridos.

Cada molécula de tRNA tem um **anticódon**, uma sequência de três bases que é complementar ao códon. Dessa maneira, uma molécula de tRNA pode realizar o pareamento de bases com o seu códon associado. Cada tRNA também pode transportar em sua outra extremidade o aminoácido codificado pelo códon que o tRNA reconhece. As funções do ribossomo são direcionar a ligação ordenada dos tRNAs aos códons e organizar os aminoácidos trazidos em uma cadeia, produzindo por fim, uma proteína.

A **Figura 8.9** mostra os detalhes da tradução. As duas subunidades ribossomais, um tRNA com o anticódon UAC e a molécula de mRNA a ser traduzida, juntamente com diversos fatores proteicos adicionais, são montados. Esse complexo coloca o códon iniciador (AUG) na posição correta para permitir o início da tradução. Depois que o ribossomo conecta os dois primeiros aminoácidos por uma ligação peptídica, a primeira molécula de tRNA deixa o ribossomo, que, então, se move ao longo do mRNA até o códon seguinte. À medida que os aminoácidos corretos são alinhados um por um, ligações peptídicas são formadas entre eles, resultando em uma cadeia polipeptídica. (Ver também Figura 2.14, p. 42.) A tradução termina quando um dos três códons de término é alcançado no mRNA. O ribossomo, então, se separa em suas duas subunidades, e o mRNA e a cadeia polipeptídica recém-sintetizada são liberados. O ribossomo, o mRNA e os tRNAs tornam-se, então, disponíveis para serem novamente utilizados.

O ribossomo move-se ao longo do mRNA na direção 5′→ 3′. Esse movimento do ribossomo permite a exposição do códon de início. Ribossomos adicionais podem, então, se unir ao processo e iniciar a síntese de proteínas. Desse modo, normalmente há uma série de ribossomos unidos a um único mRNA, todos em vários estágios de síntese proteica. Nas células procarióticas, a tradução do mRNA em proteína pode começar antes mesmo de a transcrição estar completa (**Figura 8.10**). Como o mRNA é produzido no citoplasma em procariotos, os

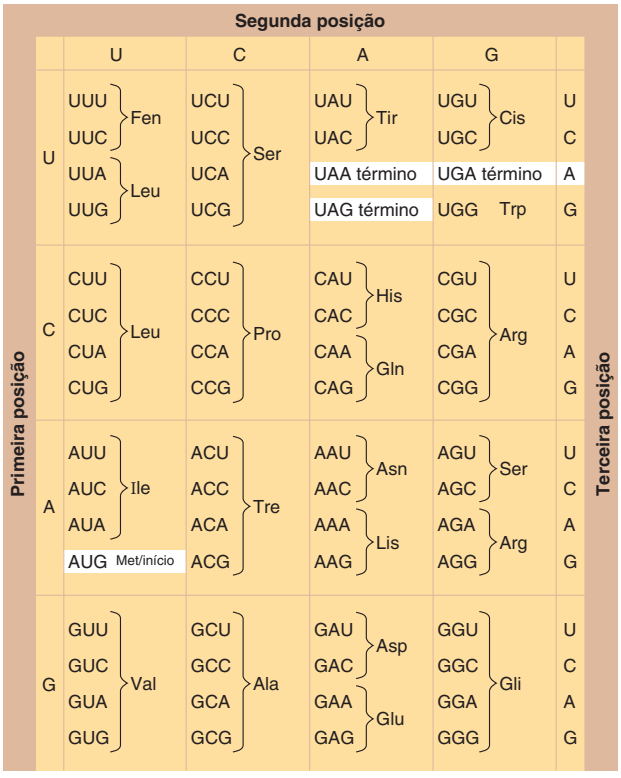


Figura 8.8 O código genético. Os três nucleotídeos em um códon de mRNA são designados, respectivamente, como primeira posição, segunda posição e terceira posição do códon no mRNA. Cada grupo de três nucleotídeos especifica um aminoácido em particular, representado por uma abreviação de três letras (ver Tabela 2.5, p. 41). O códon AUG, o qual especifica o aminoácido metionina, também determina o início da síntese proteica. A palavra término identifica os códons sem sentido que sinalizam o fim da síntese proteica.

P Qual é a vantagem apresentada pela degeneração do código genético?

códons de início de um mRNA sendo transcrito estão disponíveis aos ribossomos antes mesmo de a molécula completa ter sido sintetizada.

Transcrição em eucariotos

Nas células eucarióticas, a transcrição acontece no núcleo. O mRNA precisa ser completamente sintetizado e transportado através da membrana nuclear para o citoplasma antes do início da transcrição. Além disso, o RNA começa a ser processado antes de deixar o núcleo. Nas células eucarióticas, as regiões dos genes que codificam as proteínas são frequentemente interrompidas por DNA não codificante. Dessa forma, os genes eucarióticos são compostos de **éxons**, as regiões *expressas* do DNA, e de **íntrons**, as regiões *intervenientes* do DNA que não codificam proteína. No núcleo, a RNA-polimerase sintetiza uma molécula, chamada de transcrito de RNA, que con-

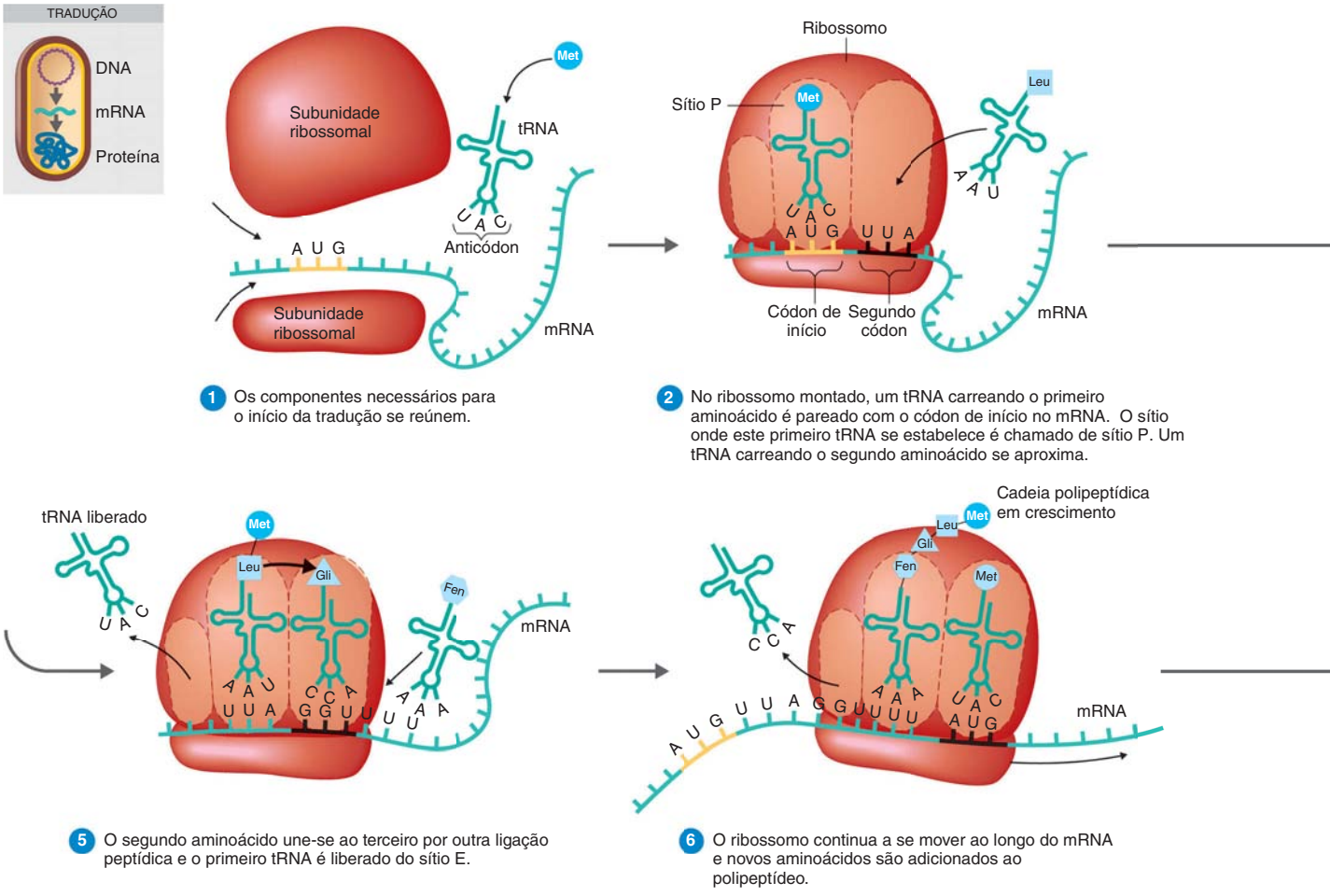


Figura 8.9 O processo de tradução. O objetivo geral da tradução é produzir proteínas utilizando mRNAs como fonte de informação biológica. O ciclo complexo de eventos ilustrado aqui mostra o papel principal do tRNA e dos ribossomos na decodificação desta informação. O ribossomo atua como o sítio onde a informação codificada pelo mRNA é decodificada, bem como, o local onde os aminoácidos individuais são conectados em cadeias polipeptídicas. As moléculas de tRNA atuam como os verdadeiros "tradutores" – uma extremidade de cada tRNA reconhece um códon de mRNA específico, enquanto a outra extremidade carreia o aminoácido codificado por aquele códon. *(Continua)*

P Por que a tradução é interrompida?

tém cópias dos íntrons. Partículas denominadas **pequenas ribonucleoproteínas nucleares** (**snRNPs**, de *small nuclear ribonucleoproteins*) removem os íntrons e conectam os éxons. Em alguns organismos, os íntrons agem como ribozimas que catalisam sua própria remoção (**Figura 8.11**).

* * *

Em resumo, os genes são unidades de informação biológica codificada pela sequência de bases nucleotídicas no DNA. Um gene é expresso, ou transformado em um produto dentro da célula, pelos processos de transcrição e tradução. A informação genética transportada no DNA é transferida para uma molécula temporária de mRNA pela transcrição. A seguir, durante a tradução, o mRNA dirige a montagem dos aminoácidos em uma cadeia polipeptídica: um ribossomo se fixa ao mRNA, os tRNAs enviam os aminoácidos ao ribossomo, conforme orientado pela sequência de códons do mRNA, e o ribossomo monta os aminoácidos na cadeia que será a proteína recém-sintetizada.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual o papel do promotor, do sítio de terminação e do mRNA na transcrição? **8-4**
- Como a produção de mRNA em eucariotos difere do processo em procariotos? **8-5**

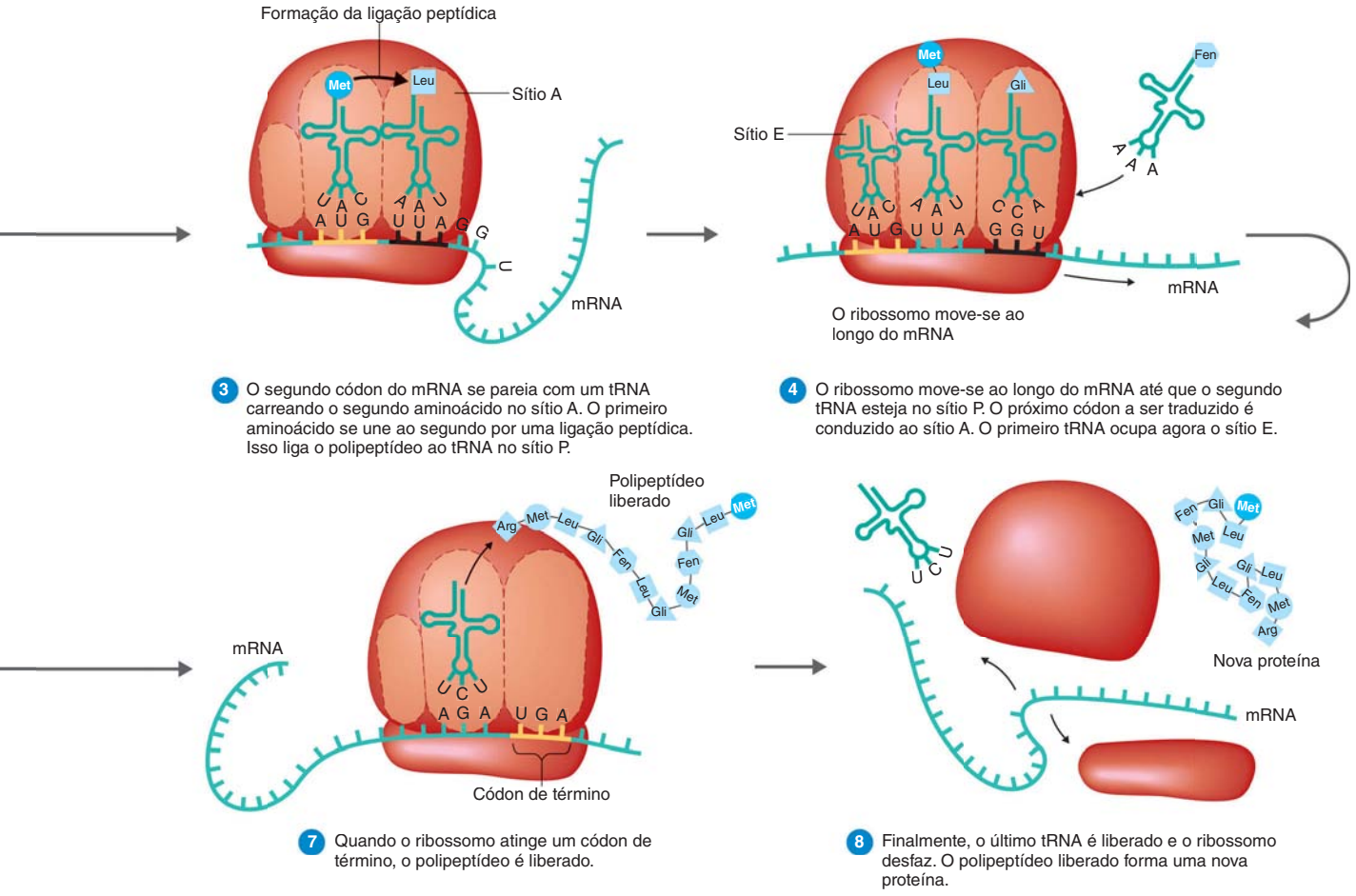
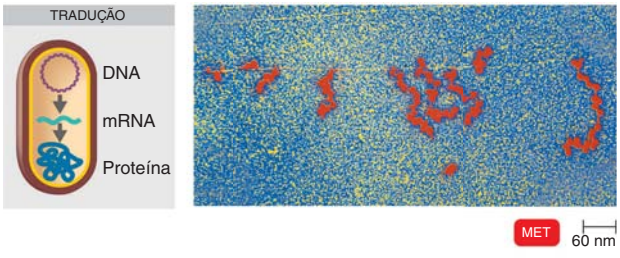


Figura 8.9 (*Continuação*)



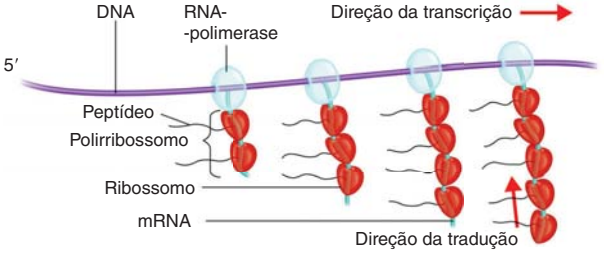


Figura 8.10 Transcrição e tradução simultâneas em bactérias. Muitas moléculas de mRNA são sintetizadas simultaneamente. As moléculas mais longas de mRNA foram as primeiras a serem transcritas no promotor. Observe os ribossomos ligados ao mRNA recém-formado. A micrografia mostra um polirribossomo (muitos ribossomos) em um único gene bacteriano.

P Por que a tradução pode se iniciar antes do término da transcrição em procariotos, mas não em eucariotos?

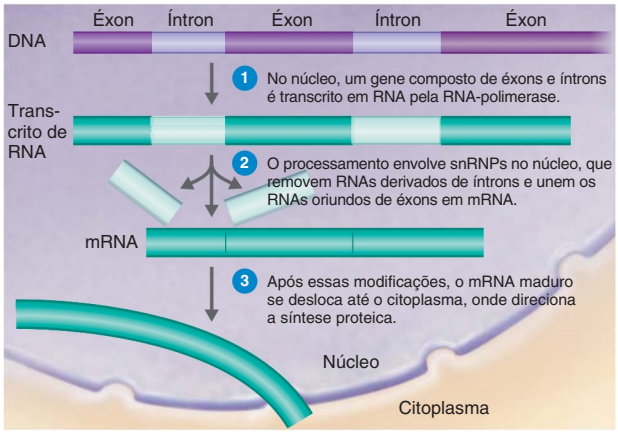


Figura 8.11 Processamento do RNA em células eucarióticas.

P Por que o transcrito de RNA não pode ser utilizado para a tradução?

A regulação da expressão gênica bacteriana

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **8-6** Definir *óperon*.
- **8-7** Explicar a regulação pré-transcricional da expressão gênica em bactérias.
- **8-8** Explicar a regulação pós-transcricional da expressão gênica.

As maquinarias genética e metabólica de uma célula são integradas e interdependentes. A célula bacteriana realiza uma quantidade enorme de reações metabólicas (ver Capítulo 5). A característica comum de todas as reações metabólicas é que elas são catalisadas por enzimas, que, por sua vez, são proteínas sintetizadas por transcrição e tradução. A inibição por retroalimentação impede que uma célula realize reações químicas desnecessárias (Capítulo 5, p. 116) e interrompe as enzimas que já foram sintetizadas. Examinaremos agora os mecanismos que impedem a síntese de enzimas que não são necessárias.

ASM: a regulação da expressão gênica é influenciada por sinais e/ou pistas moleculares internos e externos.

Como a síntese proteica requer uma grande quantidade de energia, as células poupam energia, produzindo apenas aquelas proteínas necessárias em um período específico. A regulação da expressão gênica é influenciada por sinais moleculares internos e externos. Analisaremos a seguir como as reações químicas são reguladas pelo controle da expressão gênica.

Muitos genes, talvez 60 a 80%, não são regulados, mas são, em vez disso, *constitutivos*, ou seja, seus produtos são constantemente produzidos em uma velocidade fixa. Em geral, esses genes, os quais se encontram efetivamente ligados durante todo o tempo, codificam enzimas que a célula necessita em quantidades muito grandes para realizar seus principais processos vitais. As enzimas da glicólise são exemplos. A produção de outras enzimas é regulada de modo que elas estejam presentes somente quando necessário. O *Trypanosoma,** o protozoário parasito que causa a doença do sono africana, tem centenas de genes que codificam glicoproteínas de superfície. Cada célula do protozoário liga somente um gene de glicoproteína por vez. Como o sistema imune do hospedeiro destrói parasitos que possuem um determinado tipo de molécula de superfície, os parasitos que expressam glicoproteínas de superfície diferentes podem continuar a crescer.

Controle pré-transcricional

Dois mecanismos de controle genético, conhecidos como repressão e indução, regulam a transcrição do mRNA e, consequentemente, a síntese de enzimas a partir dele. Esses mecanismos controlam a formação e as quantidades de enzimas na célula, e não a atividade das enzimas.

Repressão

O mecanismo regulador que inibe a expressão gênica e diminui a síntese das enzimas é denominado **repressão**. A repressão normalmente é uma resposta à abundância de um produto final de uma via metabólica; ela causa uma redução na velocidade da síntese das enzimas que levam à formação daquele produto. A repressão é mediada por proteínas reguladoras, denominadas **repressoras**, que bloqueiam a capacidade da RNA-polimerase de iniciar a transcrição dos genes reprimidos. A condição-padrão de um gene reprimível é *ligado*.

Indução

O processo que ativa a transcrição de um gene ou genes é a **indução**. Uma substância que inicia a transcrição de um gene é chamada de **indutor**, e as enzimas que são sintetizadas na presença de indutores são chamadas de *enzimas indutíveis*. Os genes requeridos para o metabolismo da lactose na *E. coli* são um exemplo bem conhecido de sistema indutível. Um desses genes codifica a enzima β-galactosidase, que degrada o substrato lactose em dois açúcares simples, glicose e galactose. (β refere-se ao tipo de ligação que une a glicose e a galactose.) Se a *E. coli* é colocada em um meio onde a lactose não está presente, o organismo quase não contém β-galactosidase; contudo, quando a lactose é adicionada ao meio, as células bacterianas produzem grande quantidade da enzima. Na célula, a lactose é convertida no composto relacionado, alolactose, que é o indutor desses genes; assim, a presença de lactose induz a célula indiretamente a sintetizar mais enzima. A circunstância-padrão de um gene indutível é *desligado*.

O modelo óperon de expressão gênica

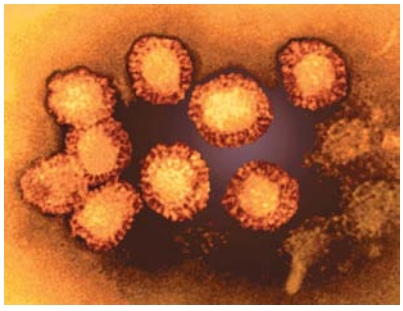
Os detalhes do controle da expressão gênica por indução e repressão são descritos pelo modelo óperon, formulado na década de 1960 por François Jacob e Jacques Monod. O modelo mostra a indução de enzimas do catabolismo da lactose em *E. coli*. Além da β-galactosidase, essas enzimas incluem a lac permease, que está envolvida no transporte de lactose para den-

*N. de R.T. No Brasil, este gênero de protozoário é importante por ser o causador da Doença de Chagas.

FOCO CLÍNICO

Rastreando o vírus do Oeste do Nilo

No verão de 1999, o Departamento de Saúde da Cidade de Nova York identificou um grupo de seis pacientes que apresentava encefalite. Paralelamente, autoridades de saúde locais observaram um aumento nas taxas de mortalidade entre os pássaros da cidade de Nova York. Nenhuma bactéria foi cultivada do sangue ou do líquido cerebrospinal dos pacientes. Vírus transmissíveis por mosquitos são uma causa provável de encefalite asséptica durante o verão.



Vírus do Oeste do Nilo MET 40 nm

Os arbovírus, vírus transmissíveis por artrópodes, são disseminados entre hospedeiros vertebrados suscetíveis por artrópodes hematófagos, como os mosquitos.

Em seguida, foi realizado um sequenciamento do ácido nucleico de amostras isoladas de pássaros nos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comparação das sequências de ácidos nucleicos obtidas com sequências depositadas em bases de dados indicou que os vírus eram intimamente relacionados ao vírus do Oeste do Nilo (WNV, de *West Nile virus*), que nunca havia sido isolado no hemisfério ocidental.

Em 2007, o WNV foi encontrado em pássaros em todos os Estados, à exceção do Alasca e do Havaí. Em 2009, o CDC considerou o vírus do Oeste do Nilo endêmico nos Estados Unidos.

Este flavivírus do Velho Mundo foi isolado pela primeira vez em 1937, no distrito do Oeste do Nilo, em Uganda. No início da década de 1950, os cientistas identificaram surtos de encefalite pelo WNV em seres humanos no Egito e em Israel. Inicialmente considerado um arbovírus de pouca importância, o WNV emergiu como um importante problema de saúde pública e veterinária no sul da Europa, na bacia do Mediterrâneo e na América do Norte.

Pesquisadores analisaram o genoma do vírus em busca de pistas sobre sua disseminação ao redor do mundo. O genoma dos flavivírus consiste em um RNA de fita simples, senso positivo, composto por 10.948 pares de bases. (O RNA senso positivo pode atuar como mRNA e ser traduzido.) O vírus adquiriu diversas mutações e os pesquisadores estão em busca de pistas nessas mutações para determinar a trajetória desse vírus.

1. Utilizando as porções dos genomas (mostradas abaixo) que codificam proteínas virais, você pode determinar o quanto estes vírus são similares? Você consegue entender a sua dispersão ao redor do mundo?

   Determine os aminoácidos codificados e agrupe os vírus com base na porcentagem de similaridade com a amostra Uganda.

2. Com base nos aminoácidos, existem dois grupos denominados clados.

   Você consegue identificar esses dois grupos?

3. As amostras da América do Norte e da Austrália acumularam mais mutações, por isso, devem ser mais recentes.

   Calcule a porcentagem de diferença entre os nucleotídeos para determinar como os vírus estão relacionados dentro do seu clado.

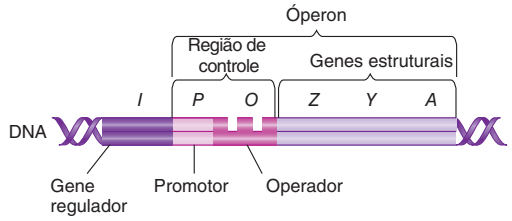
4. Embora possam ser observados grupos ou clados geneticamente relacionados, a disseminação real do vírus permanece indefinida.

Fonte: adaptado de dados do CDC.

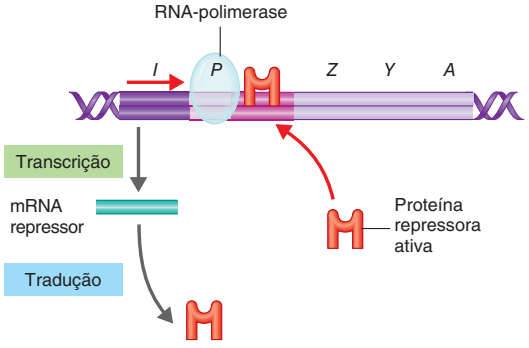
Austrália	A	C	C	C	C	G	U	C	C	A	C	C	C	U	U	U	C	A	A	U	U
Egito	A	A	U	C	G	A	U	C	A	U	C	U	U	C	G	U	C	G	A	U	C
França	A	A	U	C	G	A	U	C	A	U	C	G	U	C	G	U	C	G	A	U	C
Israel	A	U	C	C	A	U	U	C	A	U	C	C	U	C	A	U	C	G	A	U	U
Itália	A	U	C	C	A	C	U	C	A	U	C	C	U	C	G	U	C	G	A	U	U
Quênia	A	U	C	C	A	C	U	C	A	U	C	C	U	C	G	U	C	G	A	U	U
México	A	A	C	C	C	U	U	C	C	U	C	C	C	C	U	U	C	G	A	U	U
Estados Unidos	A	A	C	C	C	C	U	C	C	U	C	C	C	C	U	U	C	G	A	U	U
Uganda	A	U	A	C	G	A	U	C	A	U	G	C	U	C	G	U	C	C	A	U	C

tro da célula, e a transacetilase, que metaboliza outros dissacarídeos que não a lactose.

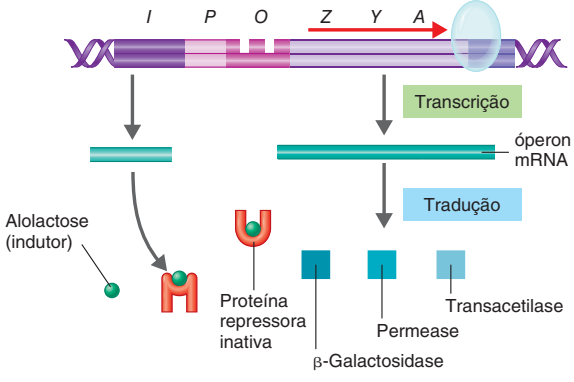
Os genes para as três enzimas envolvidas na captação e na utilização da lactose estão em sequência no cromossomo bacteriano e são regulados em conjunto (**Figura 8.12**). Esses genes, que determinam as estruturas de proteínas, são denominados *genes estruturais*, para diferenciá-los de uma região controladora adjacente no DNA. Quando a lactose é introduzida no meio de cultura, os genes estruturais *lac* são todos transcritos e traduzidos rápida e simultaneamente. Veremos agora como ocorre essa regulação.



1 Estrutura do óperon. O óperon consiste em um sítio promotor (*P*) e um sítio operador (*O*) e em genes estruturais que codificam para a proteína em questão. O óperon é regulado pelo produto do gene regulador (*I*).



2 Repressor ativo, óperon desligado. A proteína repressora liga-se ao operador, impedindo a transcrição do óperon.



3 Repressor inativo, óperon ligado. Quando o indutor alolactose se liga à proteína repressora, o repressor inativado não pode mais bloquear a transcrição. Os genes estruturais são transcritos, resultando na produção das enzimas necessárias para o catabolismo da lactose.

Figura 8.12 Um óperon indutível. As enzimas que degradam a lactose são produzidas na presença da lactose. Em *E. coli*, os genes para as três enzimas estão no óperon *lac*. A β-galactosidase é codificada pelo gene *lacZ*. O gene *lacY* codifica a lac permease e o *lacA* codifica a transacetilase, cuja função no metabolismo da lactose ainda é incerta.

P O que promove a transcrição de uma enzima indutível?

Na região de controle do óperon *lac* há dois segmentos de DNA relativamente curtos. Um, o promotor, é o segmento onde a RNA-polimerase inicia a transcrição. O outro é o **operador**, que atua como um semáforo de trânsito, sinalizando para parar ou prosseguir com a transcrição dos genes estruturais. Um conjunto de sítios operadores e promotores e os genes estruturais que eles controlam definem um **óperon**; portanto, a combinação dos três genes estruturais *lac* e as regiões de controle adjacentes é denominada óperon *lac*.

Um gene regulador, denominado *gene I*, codifica uma proteína repressora que liga ou desliga os óperons indutíveis e repressíveis. O óperon *lac* é um **óperon indutível** (ver Figura 8.12). Na ausência da lactose, a proteína repressora liga-se fortemente ao sítio do operador, prevenindo a transcrição. Se a lactose está presente, o repressor liga-se ao metabólito da lactose, em vez de se ligar ao sítio operador, e as enzimas que degradam a lactose são transcritas.

Nos **óperons repressíveis**, os genes estruturais são transcritos até que sejam desligados (**Figura 8.13**). Os genes para as enzimas envolvidas na síntese do triptofano são regulados desse modo. Os genes estruturais são transcritos e traduzidos, levando à síntese do triptofano. Quando um excesso de triptofano está presente, ele atua como um **correpressor**, ligando-se à proteína repressora. A proteína repressora pode, então, ligar-se ao operador, interrompendo a síntese adicional de triptofano.

TESTE SEU CONHECIMENTO

Utilize a via metabólica abaixo para responder às questões que se seguem. **8-6**

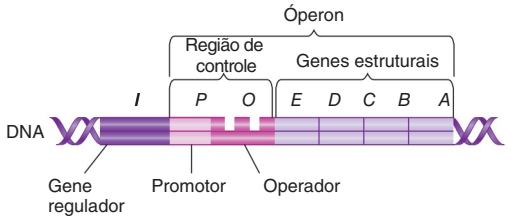
Substrato *A* —*enzima a*→ Intermediário *B* —*enzima b*→ Produto final *C*

a. Se a enzima *a* é indutível e não está sendo sintetizada no presente momento, uma proteína (1) _____ deve estar firmemente ligada ao sítio (2) _____. Quando o indutor está presente, ele se ligará ao (3)_____de modo que (4) _____ possa ocorrer.

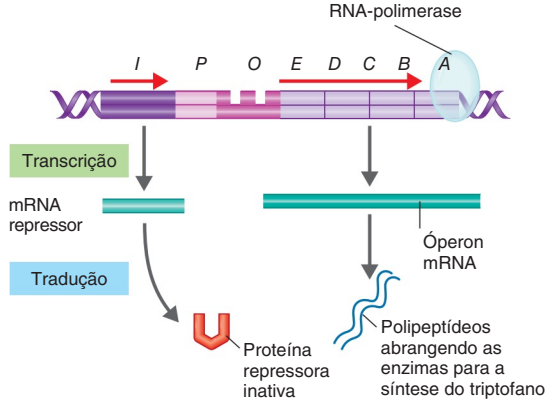
b. Se a enzima *a* é reprimível, o produto final *C*, chamado de (1) _____, promove a ligação da (2) _____ ao (3) _____. O que causa a desrepressão?

Regulação positiva

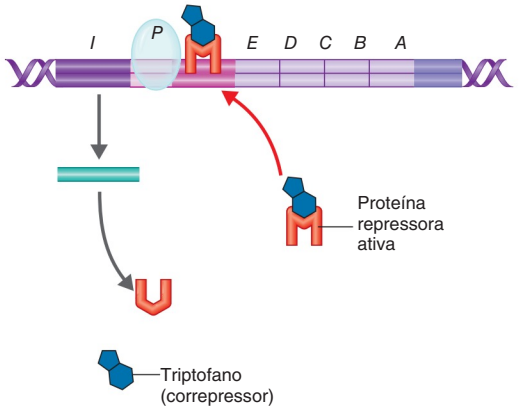
A regulação do óperon da lactose também depende do nível de glicose no meio, que, por sua vez, controla o nível intracelular da pequena molécula **AMP cíclico** (**cAMP**), uma substância derivada do ATP que atua como um sinal de alarme celular. As enzimas que metabolizam a glicose são constitutivas e as células crescem em sua velocidade máxima, tendo a glicose como sua fonte de carbono, pois podem utilizá-la de modo mais eficiente (**Figura 8.14**). Quando a glicose não está mais disponível, o cAMP se acumula na célula. O cAMP se liga ao sítio alostérico da *proteína ativadora catabólica* (*CAP*, de *catabolic activator protein*). A CAP liga-se, então, ao promotor *lac*, que inicia a transcrição, facilitando a ligação entre a RNA-polimerase e o promotor. Portanto, a transcrição do óperon *lac* requer tanto a presença de lactose quanto a ausência de glicose (**Figura 8.15**).



1 Estrutura do óperon. O óperon consiste em um sítio promotor (*P*) e um sítio operador (*O*) e em genes estruturais que codificam para a proteína em questão. O óperon é regulado pelo produto do gene regulador (*I*).



2 Repressor inativo, óperon ligado. O repressor está inativo e a transcrição e a tradução prosseguem, levando à síntese do triptofano.



3 Repressor ativo, óperon desligado. Quando o correpressor triptofano liga-se à proteína repressora, o repressor ativado liga-se ao operador, impedindo a transcrição do óperon.

Figura 8.13 Um óperon reprimível. O triptofano, um aminoácido, é produzido por enzimas anabólicas codificadas por cinco genes estruturais. O acúmulo de triptofano reprime a transcrição desses genes, impedindo a síntese adicional de triptofano. O óperon *trp* de *E. coli* é mostrado aqui.

P O que promove a transcrição de uma enzima reprimível?

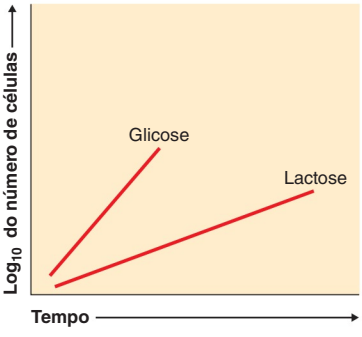
O cAMP é um exemplo de *alarmona*, um sinal de alarme químico que promove a resposta celular ao estresse ambiental ou nutricional. (Nesse caso, o estresse é a falta de glicose.) O mesmo mecanismo envolvendo o cAMP permite que a célula utilize outros açúcares. A inibição do metabolismo das fontes alternativas de carbono pela glicose é denominada **repressão catabólica** (ou *efeito glicose*). Quando a glicose está disponível, o nível de cAMP na célula é baixo e, consequentemente, a CAP não está ligada.

Controle epigenético

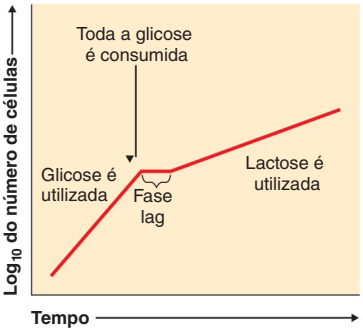
Células eucarióticas e bacterianas podem desligar genes através da metilação de determinados nucleotídeos – isto é, pela adição de um grupo metil (—CH_3). Os genes metilados (desligados) são transferidos às células-filhas. Ao contrário das mutações, isso não é permanente e os genes podem ser religados em uma geração futura. Isso é chamado de *herança epigenética* (*epigenética* = em genes). A epigenética pode explicar por que as bactérias se comportam de maneira diferente em biofilmes (ver quadro na p. 54).

Controle pós-transcricional

Alguns mecanismos reguladores interrompem a síntese proteica após a transcrição. Moléculas de RNA de fita simples de aproximadamente 22 nucleotídeos, chamadas de **microRNAs (miRNAs)**, inibem a produção de proteínas em células eucarióticas. Em seres humanos, os miRNAs produzidos durante o



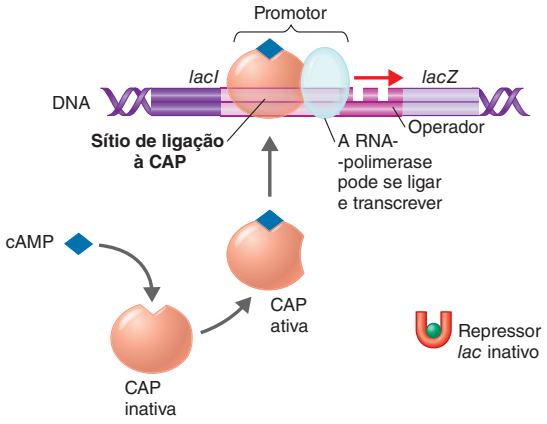
(a) As bactérias crescem mais rapidamente utilizando a glicose como única fonte de carbono do que quando utilizam a lactose.



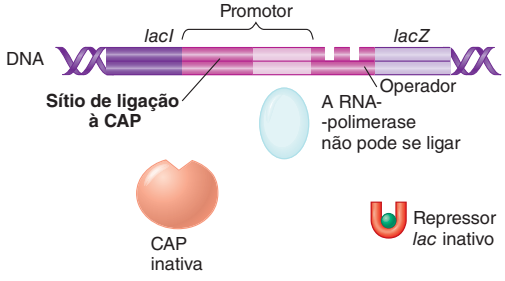
(b) Bactérias crescendo em um meio contendo glicose e lactose inicialmente consomem a glicose e, em seguida, após uma curta fase lag, consomem a lactose. Durante a fase lag, o cAMP intracelular aumenta, o óperon lac é transcrito, mais lactose é transportada para a célula, e a β-galactosidase é sintetizada para degradar a lactose.

Figura 8.14 Velocidade de crescimento da bactéria *E. coli* utilizando glicose e lactose.

P Quando glicose e lactose estão presentes, por que as células utilizam primeiro a glicose?



(a) Lactose presente, glicose escassa (alto nível de cAMP). Se a glicose está escassa, o alto nível de cAMP ativa a CAP e o óperon lac produz grandes quantidades de mRNA para a digestão da lactose.



(b) Lactose presente, glicose presente (baixo nível de cAMP). Quando a glicose está presente, o cAMP está escasso e a CAP é incapaz de estimular a transcrição.

Figura 8.15 Regulação positiva do operon *lac*.

P A transcrição do óperon *lac* ocorre na presença de lactose e glicose? E na presença de lactose e na ausência de glicose? E na presença de glicose e na ausência de lactose?

desenvolvimento permitem que diferentes células produzam diferentes proteínas. As células do coração e as células da pele têm os mesmos genes, porém as células de cada órgão produzem diferentes proteínas, devido aos miRNAs produzidos em cada tipo de célula durante o desenvolvimento. Em bactérias, RNAs curtos similares possibilitam que a célula enfrente estresses ambientais, como baixas temperaturas ou danos oxidativos. Um miRNA se pareia com um mRNA complementar, formando um RNA dupla-fita. Esse RNA dupla-fita é enzimaticamente degradado, de modo que a proteína codificada pelo mRNA não é produzida (**Figura 8.16**). A ação de outro tipo de RNA, o siRNA, é similar e será discutida na página 251.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual o papel do cAMP na regulação da expressão gênica? **8-7**
- Como o miRNA interrompe a síntese proteica? **8-8**

Alterações no material genético

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **8-9** Classificar as mutações por tipo.
- **8-10** Descrever duas maneiras pelas quais as mutações podem ser reparadas.
- **8-11** Descrever o efeito dos mutágenos sobre a taxa de mutação.
- **8-12** Delinear os métodos de seleção direta e indireta de mutantes.
- **8-13** Identificar a finalidade e descrever a metodologia do teste de Ames.

O DNA de uma célula pode ser alterado por meio de mutações e transferência horizontal de genes. Mudanças no DNA resultam em variações genéticas que podem impactar a função microbiana (p. ex., formação de biofilme, patogenicidade e resistência a antibióticos). A sobrevivência e a reprodução das bactérias com um novo genótipo podem ser favorecidas por ambientes naturais e influenciadas por seres humanos, e resultam em uma enorme diversidade de microrganismos. A sobrevivência de novos genótipos é chamada de **seleção natural**.

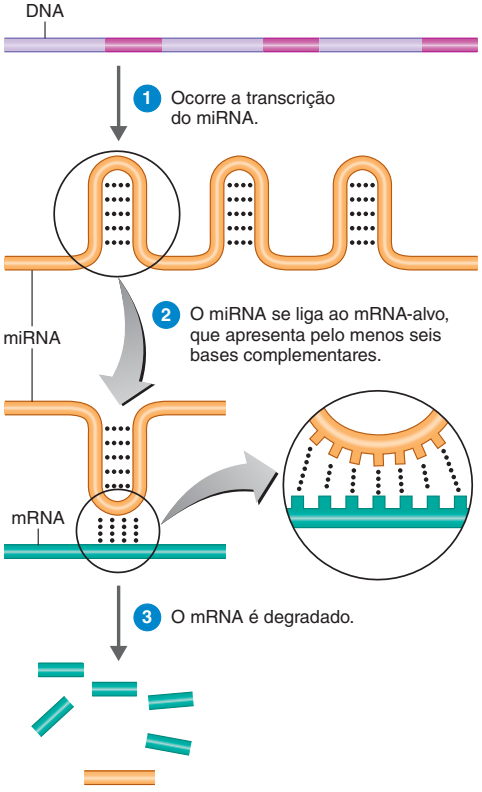


Figura 8.16 Os microRNAs controlam uma ampla variedade de atividades nas células.

P Em mamíferos, alguns miRNAs se hibridizam com RNA viral. O que aconteceria se uma mutação ocorresse no gene do miRNA?

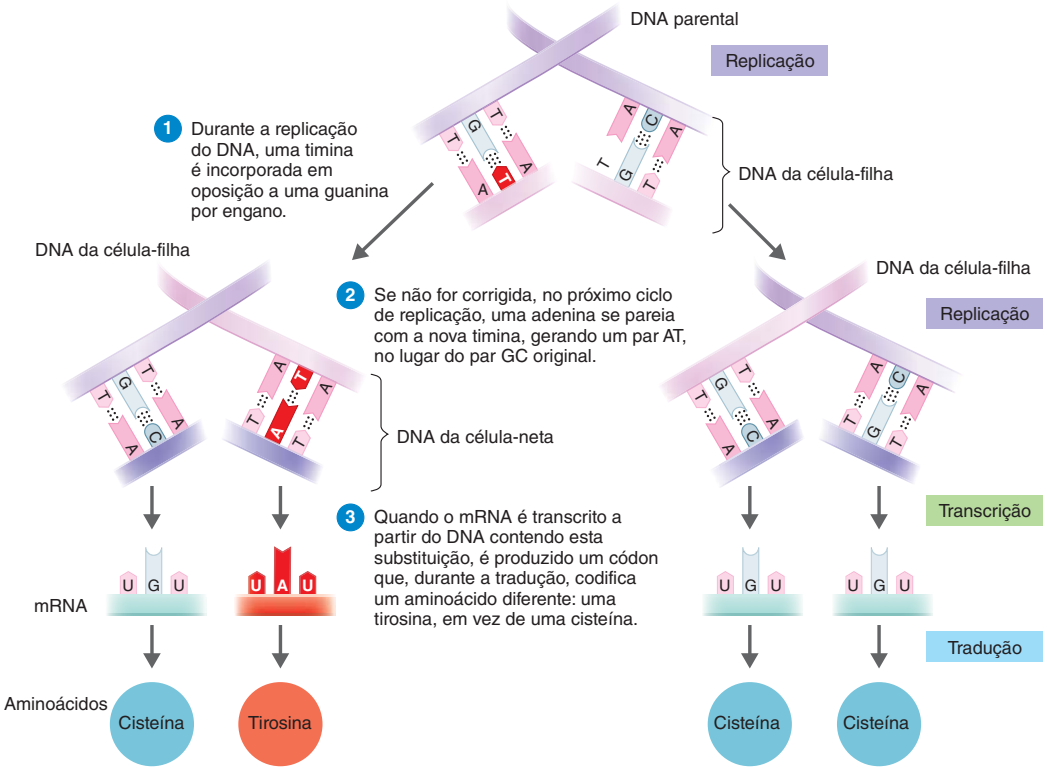


Figura 8.17 Substituições de bases. Essa mutação leva à produção de uma proteína alterada em uma célula-neta.

P Uma substituição de base sempre resulta em um aminoácido diferente?

Mutação

A **mutação** é uma alteração permanente na sequência de bases do DNA. Essa alteração, muitas vezes, poderá acarretar uma mudança no produto codificado pelo gene em questão. Por exemplo, quando o gene para uma enzima sofre mutação, a enzima codificada pelo gene pode se tornar inativa ou menos ativa, pois sua sequência de aminoácidos foi alterada. Essa alteração no genótipo pode ser desvantajosa, ou mesmo letal, se a célula perder uma característica fenotípica de que ela necessita. Contudo, uma mutação pode ser benéfica se, por exemplo, a enzima alterada codificada pelo gene mutante tiver uma atividade nova ou intensificada que beneficie a célula.

Tipos de mutações

Muitas mutações simples são silenciosas (neutras); a alteração na sequência de bases do DNA não causa alterações na atividade do produto codificado pelo gene. As mutações silenciosas comumente ocorrem quando um nucleotídeo é substituído por outro no DNA, em especial em uma localização correspondente à terceira posição do códon do mRNA. Devido à degeneração do código genético, o novo códon resultante ainda pode codificar o mesmo aminoácido. Ainda que um aminoácido seja alterado, a função da proteína pode não se modificar se o aminoácido não estiver em uma porção vital da proteína, ou for muito semelhante quimicamente ao aminoácido original.

O tipo mais comum de mutação envolvendo um único par de bases é a **substituição de bases** (ou *mutação pontual*), em que uma única base em um ponto na sequência do DNA é substituída por uma base diferente. Quando o DNA se replica, o resultado é a substituição de um par de bases (**Figura 8.17**). Por exemplo, AT pode ser substituído por GC, ou CG por GC. Se a troca de bases ocorrer dentro de um gene que codifica uma proteína, o mRNA transcrito a partir do gene transportará uma base incorreta naquela posição. Quando o mRNA é traduzido em proteína, a base incorreta pode causar a inserção de um aminoácido incorreto na proteína. Se a substituição de base resultar na substituição de um aminoácido na proteína sintetizada, essa alteração no DNA é conhecida como **mutação de troca de sentido** (*missense*) (**Figura 8.18a** e Figura 8.18b).

Os efeitos dessas mutações podem ser drásticos. Por exemplo, a anemia falciforme é causada por uma única alteração no gene da globina, o componente proteico da hemoglobina. A hemoglobina é responsável principalmente pelo transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos. Uma única alteração de um A para um T em um sítio específico resulta na mudança de um ácido glutâmico para uma valina na proteína. Isso faz a molécula de hemoglobina alterar a sua forma em condições de baixo oxigênio, o que, por sua vez, altera a morfologia das hemácias. As hemácias deformadas não se movem bem nos capilares e podem restringir o fluxo sanguíneo, causando danos aos órgãos.

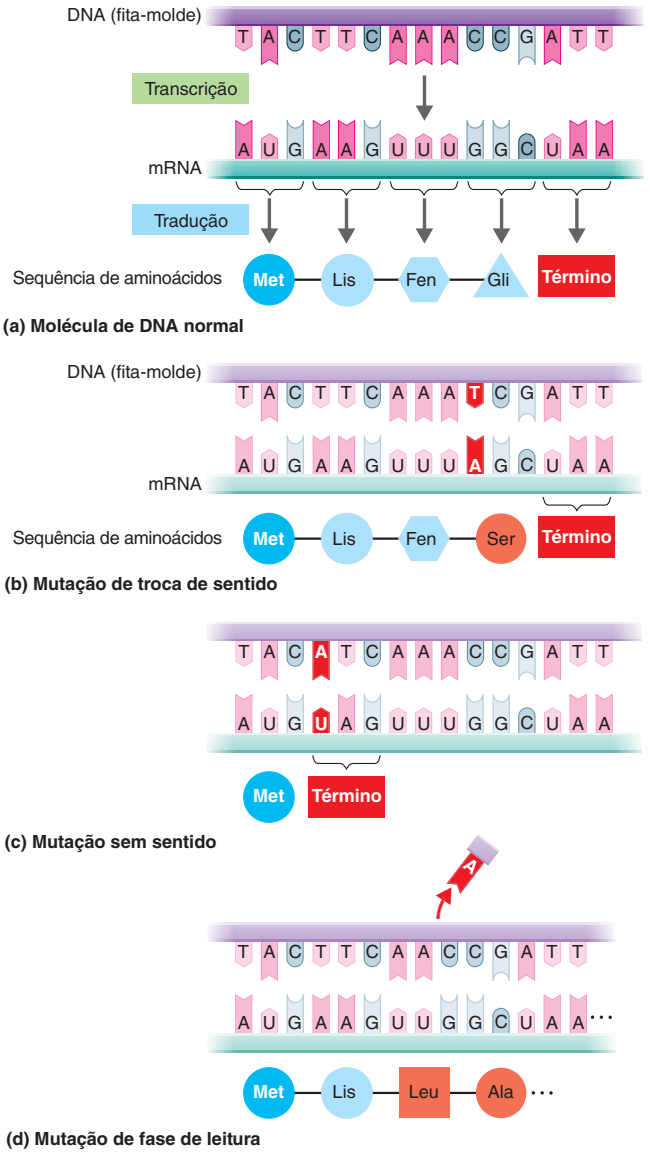


Figura 8.18 Tipos de mutações e seus efeitos nas sequências de aminoácidos das proteínas.

P O que aconteceria se a base 9 em (a) fosse alterada para uma C?

Ao criar um códon de término (sem sentido, ou *nonsense*) no meio de uma molécula de mRNA, algumas substituições de base impedem efetivamente a síntese de uma proteína funcional completa; somente um fragmento é sintetizado. Assim, uma substituição de base que resulta em um códon sem sentido é denominada **mutação sem sentido** (Figura 8.18c).

Além das mutações de pares de bases, existem também alterações no DNA, denominadas **mutações de troca de fase de leitura** (*frameshift*), em que um ou alguns pares de nucleotídeos são removidos ou inseridos no DNA (Figura 8.18d). Essas mutações podem alterar a "fase de leitura da tradução", isto é, os agrupamentos de três nucleotídeos reconhecidos como códons pelo tRNA durante a tradução. Por exemplo, a deleção de um par de nucleotídeos no meio de um gene causa alterações em muitos aminoácidos a jusante do local da mutação original. As mutações de troca de fase de leitura quase sempre resultam em uma longa sequência de aminoácidos alterados e na produção de uma proteína inativa a partir do gene que sofreu mutação. Na maioria dos casos, um códon sem sentido será finalmente encontrado, e assim, encerrará a tradução.

Ocasionalmente, ocorrem mutações em que números significativos de bases são adicionados (inseridos) em um gene. A doença de Huntington, por exemplo, é um distúrbio neurológico progressivo causado por bases extras inseridas em um gene específico.

As substituições de base e as mutações de troca de fase de leitura podem ocorrer espontaneamente devido a erros ocasionais realizados durante a replicação do DNA. Essas **mutações espontâneas** aparentemente ocorrem na ausência de quaisquer agentes causadores de mutações.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como uma mutação pode ser benéfica? **8-9**

Mutágenos

Mutágenos químicos

Agentes no ambiente, como certas substâncias químicas e a radiação, que produzem mutações direta ou indiretamente, são denominadas **mutágenos**. No mundo microbiano, determinadas mutações resultam na resistência a antibióticos (ver quadro no Capítulo 26, p. 756).

Uma das muitas substâncias químicas sabidamente mutagênica é o ácido nitroso. A **Figura 8.19** mostra como a exposição do DNA ao ácido nitroso pode converter a base adenina, de forma que ela se pareie com a citosina, em vez de com a timina usual. Quando o DNA contendo essas adeninas modificadas se replica, uma molécula-filha do DNA terá uma sequência de pa-

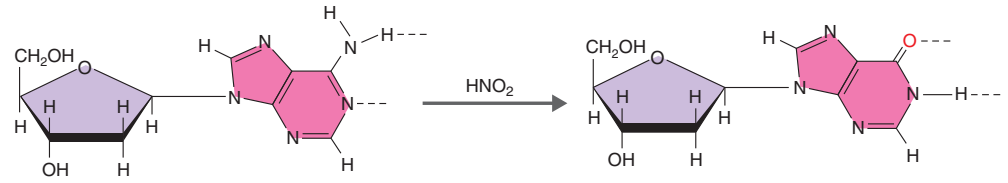
Caso clínico

O DNA de uma pessoa pode sofrer mutações. Um nucleotídeo inadequado no DNA produz uma mutação, que pode alterar a função do gene. O câncer é um crescimento celular anormal provocado por mutações. Essas mutações podem ser hereditárias.

No carro, Marcel e sua esposa, Janice, rumam do consultório médico para casa, enquanto recapitulam o histórico familiar de Marcel. O irmão de Marcel, Robert, faleceu de câncer de colo há 10 anos, mas Marcel sempre foi a imagem da saúde. Mesmo aos 70 anos, ele nunca pensou em se aposentar de sua churrascaria em Memphis, nos Estados Unidos, restaurante em que ele era sócio de seu irmão até o óbito de Robert.

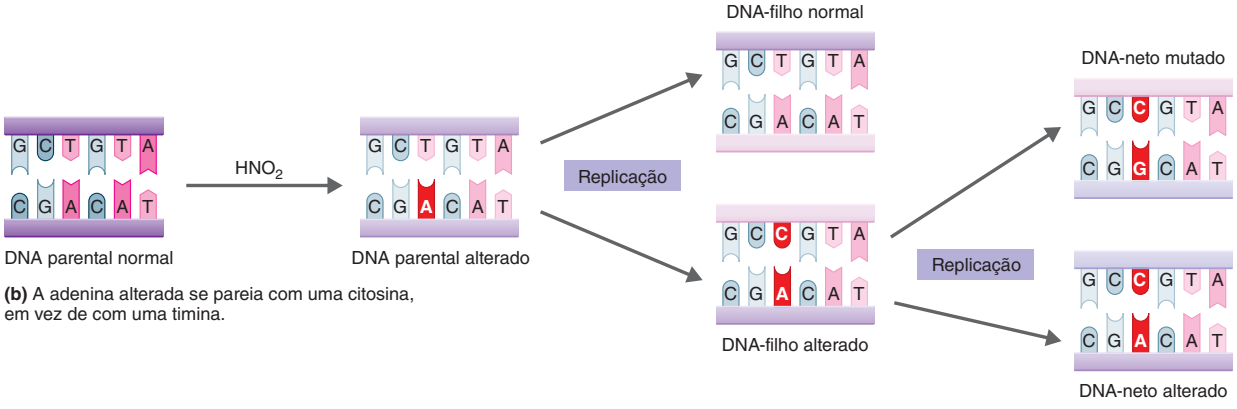
Quais fatores podem ter contribuído para o câncer de colo de Marcel?

205 220 224 228



(a) O nucleosídeo adenosina normalmente se pareia através de ligações de hidrogênio com um oxigênio e um hidrogênio de um nucleotídeo timina ou uracila.

A adenina alterada realizará o pareamento com ligações de hidrogênio com um hidrogênio e um nitrogênio de um nucleotídeo citosina.



(b) A adenina alterada se pareia com uma citosina, em vez de com uma timina.

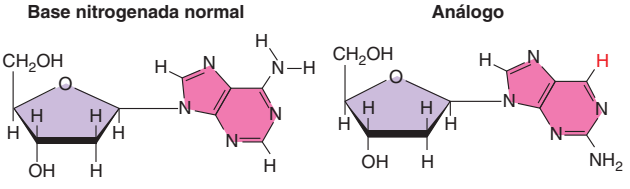
Figura 8.19 A oxidação de nucleotídeos produz um mutágeno. O ácido nitroso emitido no ar pela queima dos combustíveis fósseis oxida a adenina.

P O que é um mutágeno?

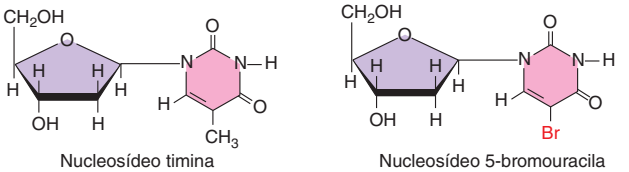
res de bases diferente do DNA parental. Por fim, alguns pares de bases AT da célula-mãe serão alterados para pares de bases GC na célula-neta. O ácido nitroso realiza uma alteração de pares de bases específica no DNA. Assim como todos os mutágenos, ele altera o DNA em localizações aleatórias.

Outro tipo de mutágeno químico é o **análogo de nucleosídeo**. Essas moléculas são estruturalmente similares às bases nitrogenadas normais, mas possuem propriedades de pareamento de bases levemente alteradas. Exemplos, como a 2-aminopurina e a 5-bromouracila, são mostrados na **Figura 8.20**. Quando os análogos de nucleosídeo são oferecidos às células em crescimento, eles são incorporados aleatoriamente no DNA celular no lugar das bases normais. Então, durante a replicação do DNA, os análogos causam erros no pareamento de bases. As bases incorretamente pareadas serão copiadas durante a replicação subsequente do DNA, resultando em substituições de pares de bases nas células da progênie. Alguns fármacos antivirais e antitumorais são análogos a nucleosídeos, incluindo a AZT (azidotimidina), um dos principais fármacos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV.

Ainda, outros mutágenos químicos causam pequenas deleções ou inserções, que podem resultar em mutações de fase de leitura. Por exemplo, em certas condições, o benzopireno, que está presente na fumaça e na fuligem, é um mutágeno de *troca de fase de leitura* efetivo. A aflatoxina – produzida por *Aspergillus flavus*, um bolor que cresce em amendoins e grãos – é um mu-



(a) A 2-aminopurina é incorporada ao DNA no lugar de uma adenina, mas pode se parear com uma citosina, de forma que um par AT se torna um par CG.



(b) A 5-bromouracila é utilizada como droga anticâncer, pois ela é confundida com a timina pelas enzimas celulares, mas se pareia com a citosina. Na próxima replicação do DNA, um par AT se torna um par GC.

Figura 8.20 Análogos de nucleosídeos e as bases nitrogenadas que eles substituem. Um nucleosídeo é fosforilado e o nucleotídeo resultante é utilizado na síntese de DNA.

P Por que esses fármacos destroem as células?

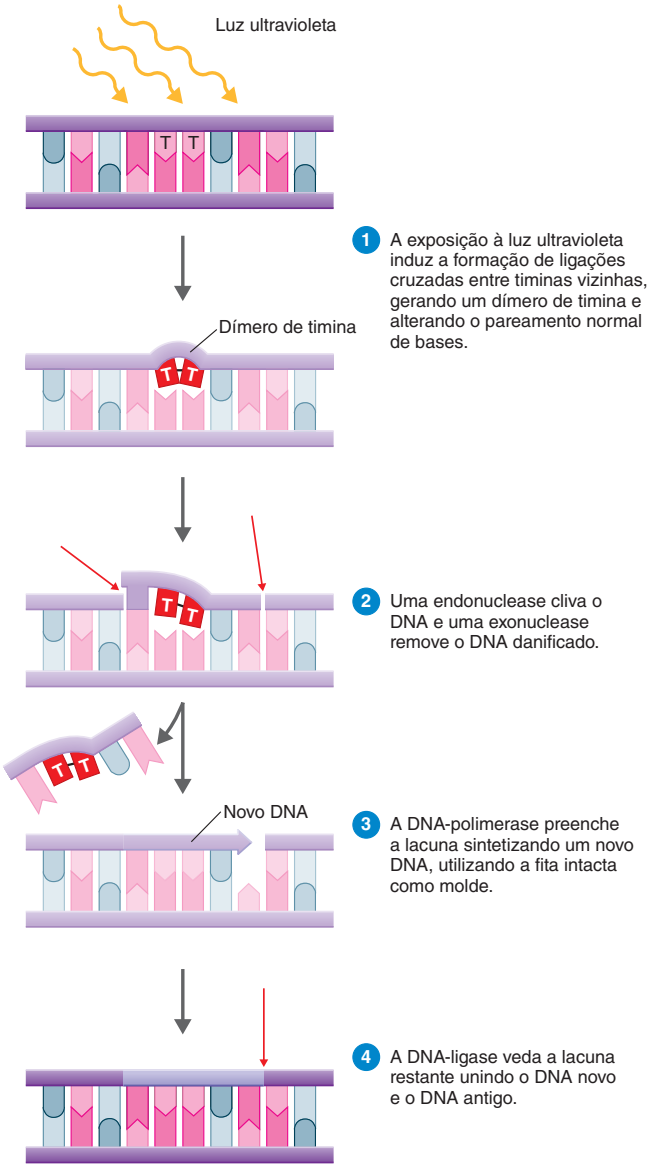


Figura 8.21 A criação e o reparo de um dímero de timina causado por luz ultravioleta. Após exposição à luz UV, timinas vizinhas formam ligações cruzadas, resultando em um dímero de timina. Na ausência de luz visível, o mecanismo de reparo por excisão de nucleotídeos é utilizado em uma célula para reparar o dano.

P Como as enzimas de reparo "sabem" qual é a fita incorreta?

tágeno de troca de fase de leitura, assim como os corantes de acridina utilizados experimentalmente contra infecções por herpes-vírus. Os mutágenos de troca de fase de leitura geralmente possuem o tamanho e as propriedades químicas corretos para se inserir entre os pares de base da dupla-hélice de DNA. Eles podem funcionar deslocando levemente as duas fitas do DNA, deixando um intervalo ou uma protuberância em uma das fitas. Quando as fitas de DNA deslocadas são copiadas durante a síntese de DNA, uma ou mais bases podem ser inseridas ou deletadas no novo DNA de dupla-fita. De modo interessante, mutágenos de troca de fase de leitura frequentemente são agentes cancerígenos potentes.

Radiação

Os raios X e os raios gama são formas de radiação que são mutágenos potentes, devido à sua capacidade de ionizar átomos e moléculas. Os raios penetrantes da radiação ionizante fazem os elétrons saltarem de suas camadas habituais (ver Capítulo 2). Esses elétrons bombardeiam outras moléculas e causam mais dano, e muitos dos íons e radicais livres resultantes (fragmentos moleculares com elétrons não pareados) são altamente reativos. Alguns desses íons oxidam bases no DNA, resultando em erros na replicação e no reparo do DNA que produzem mutações (ver Figura 8.19). Uma consequência ainda mais grave é a ruptura das ligações covalentes no arcabouço de açúcar-fosfato do DNA, que causa rupturas físicas nos cromossomos.

Outra forma de radiação mutagênica é a luz ultravioleta (UV), um componente não ionizante da luz solar comum. Contudo, o componente mais mutagênico da luz UV (comprimento de onda de 260 nm) é retido pela camada de ozônio da atmosfera. O efeito mais importante da luz UV direta sobre o DNA é a formação de ligações covalentes nocivas entre bases pirimídicas. As timinas adjacentes em uma fita de DNA podem fazer ligações cruzadas, formando dímeros de timina. Esses dímeros, a menos que reparados, podem causar graves danos ou morte celular, pois a célula não pode transcrever ou replicar corretamente este DNA.

As bactérias e outros organismos têm enzimas que podem reparar o dano induzido pela luz ultravioleta. As **fotoliases**, também conhecidas como *enzimas de reparo em presença da luz*, utilizam energia da luz visível para separar o dímero novamente nas duas timinas originais. O **reparo por excisão de nucleotídeos**, mostrado na **Figura 8.21**, não é restrito ao dano induzido por luz UV; ele também pode reparar as mutações de outras causas. As enzimas retiram as bases incorretas e preenchem o intervalo com DNA recém-sintetizado, que é complementar à fita correta. Por muitos anos, biólogos questionaram como a base incorreta poderia ser distinguida da base correta se esta não era fisicamente distorcida como um dímero de timina. Em 1970, Hamilton Smith respondeu a essa questão com a descoberta das **metilases**. Essas enzimas adicionam um grupo metil às bases selecionadas imediatamente após a produção da fita de DNA. Uma endonuclease de reparo, então, cliva a fita não metilada.

A exposição à luz UV em seres humanos, como no bronzeamento excessivo, provoca a formação de um grande número de dímeros de timina nas células da pele. Os dímeros não reparados podem resultar em câncer de pele. Os seres humanos que têm xeroderma pigmentoso, condição hereditária que resulta em aumento da sensibilidade à luz UV, possuem um defeito no reparo por excisão de nucleotídeos; consequentemente, eles têm um risco maior de câncer de pele.

A frequência de mutação

A **taxa de mutação** é a probabilidade de um gene sofrer mutação quando a célula se divide. A taxa normalmente é apresentada como uma potência de 10 e, como as mutações são muito raras, o expoente é sempre um número negativo. Por exemplo, se existe uma chance em um milhão de um gene sofrer mutação quando a célula se divide, a taxa de mutação é de 1/1.000.000, a qual é expressa como 10^{-6}. Erros espontâneos na replicação do DNA ocorrem em taxas muito baixas, talvez apenas em um em cada 10^9 pares de bases replicados (taxa de mutação de uma em um bilhão). Como um gene médio tem cerca de 10^3 pares de bases, a taxa de mutação espontânea é de cerca de uma a cada 10^6 (um milhão) genes replicados.

As mutações normalmente ocorrem de modo relativamente aleatório ao longo de um cromossomo. A ocorrência de mutações aleatórias em baixa frequência é um aspecto essencial da adaptação das espécies ao seu ambiente, pois a evolução requer que a diversidade genética seja gerada aleatoriamente e em taxas reduzidas. Por exemplo, em uma população bacteriana de tamanho significativo – digamos, maior que 10^7 células – algumas novas células mutantes sempre serão produzidas a cada geração. A maioria das mutações é nociva e suscetível de ser removida do conjunto de genes quando a célula individual morre, ou quando são neutras. Contudo, algumas mutações podem ser benéficas. Por exemplo, uma mutação que confere resistência aos antibióticos é benéfica a uma população de bactérias que seja regularmente exposta a antibióticos. Uma vez que essa característica tenha surgido por mutação, as células que transportam o gene mutado têm uma maior probabilidade de sobreviver e se reproduzir, contanto que o ambiente permaneça o mesmo. Em pouco tempo, a maioria das células na população terá o gene; uma alteração evolutiva terá ocorrido, embora em pequena escala.

Um mutágeno geralmente aumenta a taxa de mutação espontânea, que é de cerca de uma a cada 10^6 genes replicados, por um fator de 10 a 1.000 vezes. Em outras palavras, na presença de um mutágeno, a taxa normal de 10^{-6} mutações por gene replicado torna-se uma taxa de 10^{-5} a 10^{-3} por gene replicado. Os mutágenos são usados experimentalmente para aumentar a produção de células mutantes, para a utilização em pesquisas sobre as propriedades genéticas dos microrganismos e para objetivos comerciais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como as mutações podem ser reparadas? **8-10**
- Como os mutágenos afetam a taxa de mutação? **8-11**

Identificando mutantes

Os mutantes podem ser detectados por seleção ou teste para um fenótipo alterado. Independentemente da utilização de um mutágeno, as células mutantes com mutações específicas sempre serão raras, comparadas a outras células na população. O problema é detectar esse evento raro.

Os experimentos geralmente são realizados com bactérias, pois elas se reproduzem rapidamente; assim, um grande número de organismos (mais de 10^9 por mililitro de caldo nutriente) pode facilmente ser utilizado. Além disso, como as bactérias, em geral, têm apenas uma cópia de cada gene por célula, os efeitos de um gene mutado não são mascarados pela presença de uma versão normal do gene, como em muitos organismos eucarióticos.

A **seleção positiva** (**direta**) envolve a detecção das células mutantes pela rejeição das células parentais não mutadas. Por exemplo, suponha que estivéssemos tentando descobrir bactérias mutantes resistentes à penicilina. Quando as células bacterianas são plaqueadas em um meio contendo penicilina, o mutante pode ser identificado diretamente. As poucas células na população que são resistentes (mutantes) crescerão e formarão colônias, ao passo que as células parentais normais, sensíveis à penicilina, não poderão crescer.

Para identificar mutações em outros tipos de genes, a **seleção negativa** (**indireta**) pode ser usada. Esse processo seleciona uma célula que não pode realizar certa função, utilizando a técnica de **placas em réplica**. Por exemplo, suponha que desejássemos utilizar placas em réplica para identificar uma célula bacteriana que perdeu a capacidade de sintetizar o aminoácido histidina (**Figura 8.22**). Primeiro, cerca de 100 células bacterianas são inoculadas em uma placa de ágar. Essa placa, denominada placa mestre, contém um meio contendo histidina em que todas as células crescerão. Após 18 a 24 horas de incubação, cada célula se reproduz para formar uma colônia. Então, um carimbo de material estéril, como látex, papel filtro ou veludo, é pressionado sobre a placa mestre, e algumas das células de cada colônia aderem-se ao veludo. A seguir, o veludo é pressionado sobre duas (ou mais) placas estéreis. Uma placa contém um meio sem histidina e a outra contém um meio com histidina em que as bactérias originais, não mutantes, podem crescer. Qualquer colônia que crescer no meio com histidina na placa mestre, mas que não puder sintetizar sua própria histidina, não será capaz de crescer no meio sem histidina. A colônia mutante pode, então, ser identificada na placa mestre. É claro que, como os mutantes são muito raros (mesmo aqueles induzidos por mutágenos), muitas placas precisam ser selecionadas com essa técnica para isolar um mutante específico.

A placa em réplica é um meio muito efetivo de isolar mutantes que necessitam de um ou mais fatores novos de crescimento. Qualquer microrganismo mutante com uma necessidade nutricional que esteja ausente no parental é conhecido como **auxotrófico**. Por exemplo, um organismo auxotrófico pode não ter a enzima necessária para sintetizar um aminoácido específico e, portanto, necessita daquele aminoácido como fator de crescimento em seu meio nutriente.

Identificando carcinógenos químicos

Muitos mutágenos conhecidos foram reconhecidos como carcinógenos, substâncias que causam câncer em animais, incluindo os seres humanos. Nos últimos anos, substâncias químicas no ambiente, no local de trabalho e na dieta foram implicadas como causa de câncer em seres humanos. Procedimentos de experimentação animal são demorados e dispendiosos, assim algumas

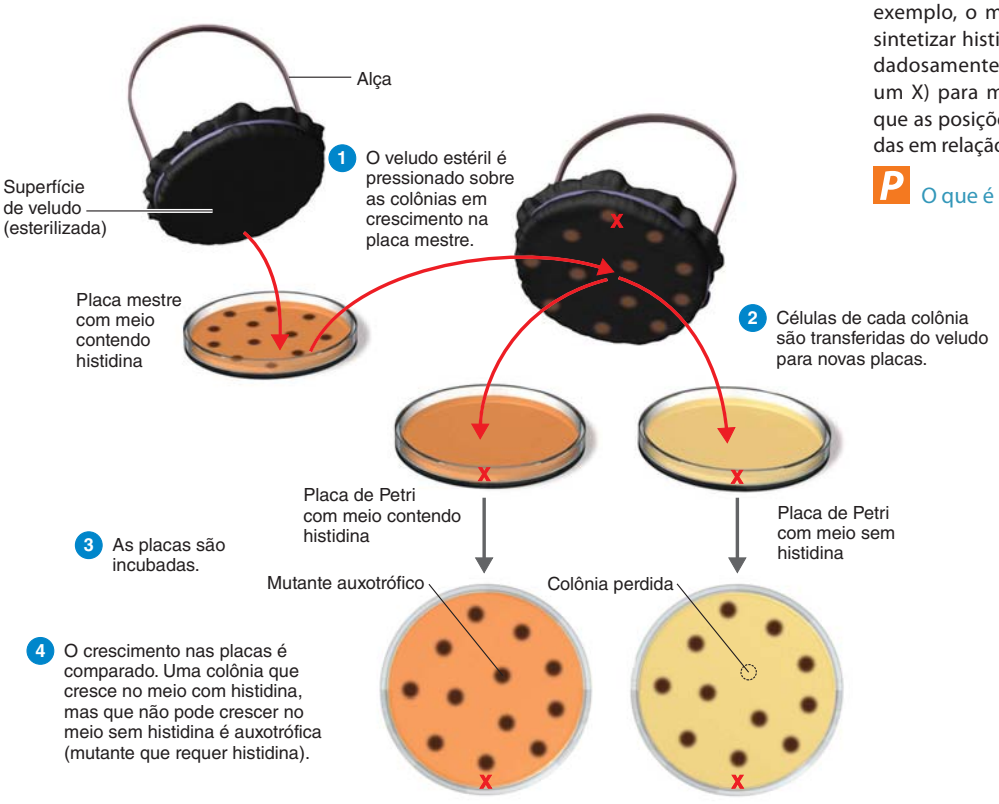


Figura 8.22 Placas em réplica. Neste exemplo, o mutante auxotrófico não pode sintetizar histidina. As placas devem ser cuidadosamente marcadas (nesta figura, com um X) para manter a orientação, de modo que as posições das colônias sejam conhecidas em relação à placa mestre original.

P O que é um auxotrófico?

metodologias mais rápidas e menos onerosas para uma triagem preliminar de potenciais carcinógenos, que não utilizam animais, foram desenvolvidas. Uma dessas, denominada **teste de Ames**, utiliza bactérias como indicadores de carcinógenos.

O teste de Ames baseia-se na observação de que a exposição de bactérias mutantes a substâncias mutagênicas pode causar novas mutações que revertem o efeito (a alteração no fenótipo) da mutação original; essas mutações são chamadas de *reversões*. Especificamente, o teste mensura a reversão de auxotróficos para histidina de *Salmonella* (as chamadas células his^-, mutantes que perderam a capacidade de sintetizar a histidina) em células capazes de sintetizar a histidina (his^+) após tratamento com um mutágeno (**Figura 8.23**). As bactérias são incubadas tanto na presença quanto na ausência da substância a ser testada. Uma vez que as enzimas animais devem ativar muitos químicos em formas que são quimicamente reativas para que a atividade mutagênica ou carcinogênica apareça, a substância química a ser testada e as bactérias mutantes são incubadas junto com extrato de fígado de rato, uma fonte rica em enzimas de ativação. Se a substância a ser testada for mutagênica, ela provocará a reversão das bactérias his^- em bactérias his^+ em uma taxa maior do que a taxa de reversão espontânea. O número de revertentes observados fornece uma indicação do grau que uma substância é mutagênica e, assim, possivelmente carcinogênica.

Caso clínico

Nem todas as mutações são hereditárias; algumas são induzidas por genotoxinas, isto é, substâncias químicas que danificam o material genético das células. Marcel não está acima de seu peso, faz questão de passar algum tempo com a família e nunca fumou. Desde a década de 1970, os pesquisadores estão cientes de que pessoas que consomem carne cozida e produtos derivados de carne são mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer de colo. As substâncias químicas suspeitas de causarem câncer são aminas aromáticas, que se formam durante o cozimento a altas temperaturas.

Marcel é proprietário de sua churrascaria em Memphis há mais de 50 anos. Ele é o tipo de empregador que coloca a "mão na massa" e está sempre na cozinha supervisionando o preparo dos pratos. Toda a sua carne de churrasco é submetida ao calor alto e, então, assada a fogo lento durante horas. Marcel é considerado um especialista nessa técnica, mas agora parece que sua profissão está relacionada à sua doença.

Qual teste pode ser utilizado para determinar se uma substância química é genotóxica?

205 220 224 228

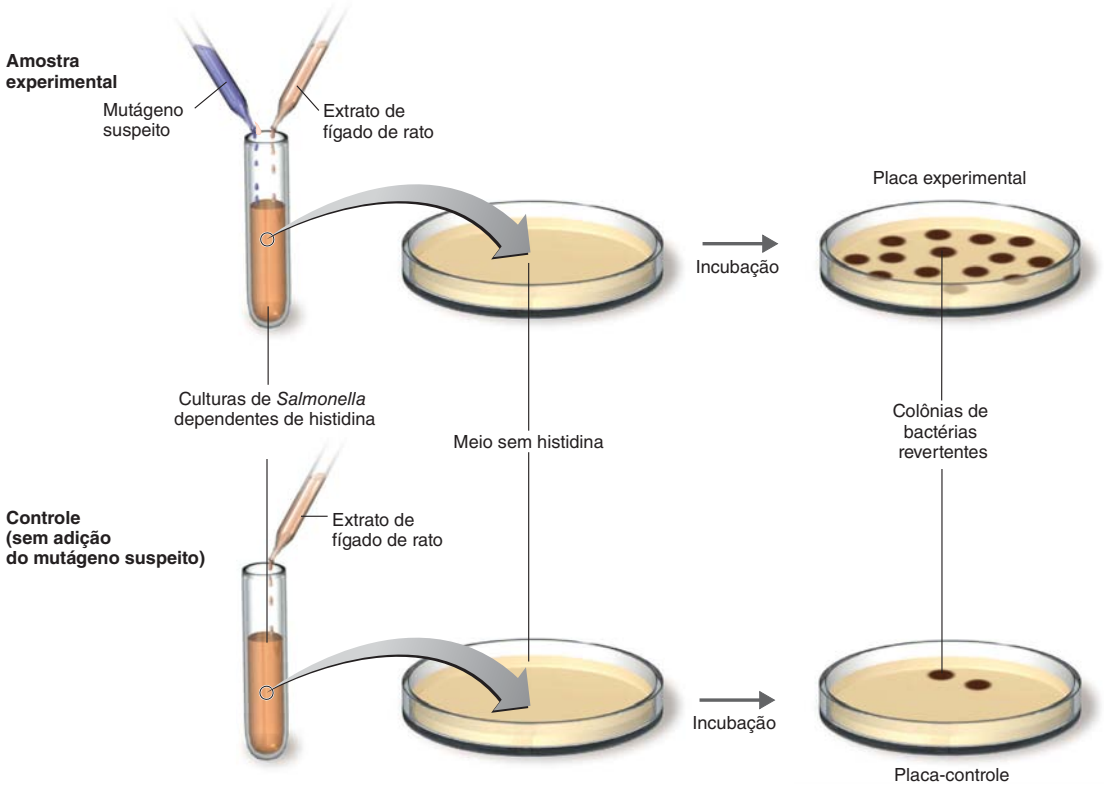


Figura 8.23 O teste de mutação gênica reversa de Ames.

P Todos os mutágenos causam câncer?

O teste pode ser usado de muitas formas. Vários mutágenos potenciais podem ser testados qualitativamente ao se colocar as substâncias químicas individuais em pequenos discos de papel em uma única placa inoculada com bactérias. O teste de Ames é rotineiramente utilizado na avaliação de novas substâncias químicas e de poluentes do ar e da água.

Cerca de 90% das substâncias que tiveram o seu papel mutagênico evidenciado pelos testes de Ames também mostraram ser carcinogênicas em animais. Do mesmo modo, as substâncias mais mutagênicas, de maneira geral, demonstraram-se as mais carcinogênicas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como você isolaria uma bactéria resistente a antibióticos? E uma bactéria sensível a antibióticos? **8-12**
- Qual o princípio por trás do teste de Ames? **8-13**

Transferência genética e recombinação

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **8-14** Diferenciar as transferências horizontal e vertical de genes.
- **8-15** Comparar os mecanismos de recombinação genética nas bactérias.
- **8-16** Descrever as funções de plasmídeos e transposons.

A **recombinação genética** refere-se à troca de genes entre duas moléculas de DNA para formar novas combinações de genes em um cromossomo. A **Figura 8.24** mostra um tipo de mecanismo de recombinação genética. Se uma célula capturar DNA exógeno

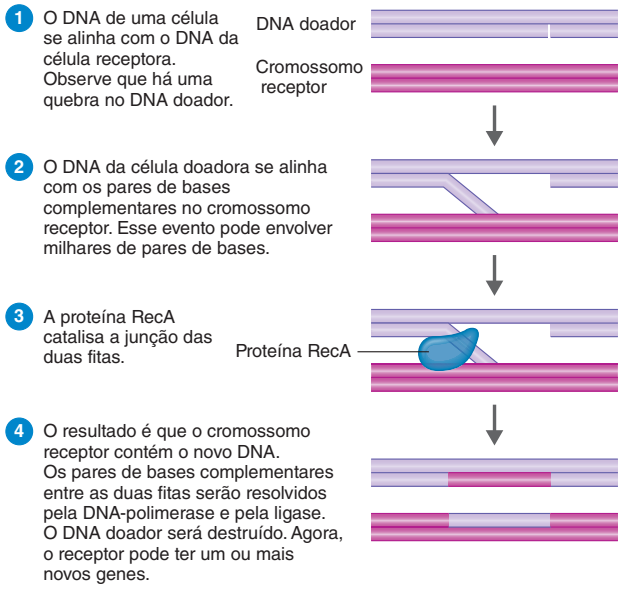


Figura 8.24 Recombinação genética por *crossing over*. DNA exógeno pode ser inserido em um cromossomo através da quebra e religamento deste cromossomo. Esse processo pode inserir um ou mais genes no cromossomo. Uma fotografia da proteína RecA é mostrada na Figura 3.11a, página 61.

P Que tipo de enzima quebra o DNA?

(chamado de DNA doador na figura), parte dele pode inserir-se no cromossomo da célula – processo denominado ***crossing over*** (**entrecruzamento**) – e alguns dos genes carreados pelos cromossomos serão trocados. O DNA se recombinou, então o cromossomo carreia agora uma parte do DNA doador.

Se A e B representam o DNA de indivíduos diferentes, como eles se aproximam um do outro o suficiente para se recombinarem? Em eucariotos, a recombinação genética é um processo ordenado, que normalmente ocorre como parte do ciclo sexuado do organismo. O *crossing over* geralmente ocorre durante a formação das células reprodutivas, de forma que elas contêm DNA recombinante. Em bactérias, a recombinação genética pode ocorrer de diversas formas, discutidas nas próximas seções.

Assim como a mutação, a recombinação genética contribui para a diversidade genética de uma população, que é a fonte da variação evolutiva. Nos organismos altamente evoluídos, como nos micróbios atuais, a recombinação provavelmente é mais benéfica do que a mutação, já que a recombinação apresenta uma menor probabilidade de destruir a função de um gene e pode reunir combinações de genes que permitem ao organismo realizar uma nova função importante.

ASM: variações genéticas podem impactar funções microbianas (p. ex., na formação de biofilmes, patogenicidade e resistência a drogas).

A principal proteína que constitui os flagelos da *Salmonella* também é uma das proteínas mais importantes que induzem nosso sistema imune a responder. Contudo, essas bactérias têm a capacidade de produzir duas proteínas flagelares diferentes. Como nosso sistema imune monta uma resposta contra as células que contêm uma forma da proteína flagelar, os organismos que produzem a segunda forma não são afetados. O tipo de proteína flagelar produzido é determinado por um evento de recombinação que, aparentemente, ocorre de modo um tanto aleatório no DNA cromossômico. Portanto, ao alterar a proteína flagelar produzida, a *Salmonella* pode evitar as defesas do hospedeiro.

A **transferência vertical de genes** ocorre quando os genes são passados de um organismo para seus descendentes. As plantas e os animais transmitem seus genes por essa forma de transmissão. As bactérias podem passar seus genes não somente para seus descendentes, mas também lateralmente, para outros micróbios da mesma geração. Esse fenômeno é conhecido como **transferência horizontal de genes** (ver Figura 8.2). A transferência horizontal de genes entre bactérias ocorre de diversas formas. Em todos os mecanismos, a transferência envolve uma **célula doadora**, que doa parte de seu DNA total a uma **célula receptora**. Uma vez transferida, parte do DNA do doador geralmente é incorporada ao DNA do receptor; o restante é degradado por enzimas celulares. A célula receptora que incorpora o DNA doador em seu próprio DNA é denominada *recombinante*. A transferência de material genético entre as bactérias não é um evento frequente, podendo ocorrer em apenas 1% ou menos de toda uma população. Examinaremos em detalhes os tipos específicos de transferência genética.

Transformação em bactérias

Durante o processo de **transformação**, os genes são transferidos de uma bactéria para outra como DNA "nu" em solução. Esse processo foi demonstrado pela primeira vez há mais de 70 anos, embora não tenha sido compreendido na ocasião. Não somente a transformação mostrou que o material genético poderia ser transferido de uma célula bacteriana para outra, mas o estudo desse fenômeno acabou levando à conclusão de que o DNA é o material genético. O experimento inicial sobre a transformação foi realizado em 1928 por Frederick Griffith, na Inglaterra, trabalhando com duas linhagens de *Streptococcus pneumoniae*. Uma delas, uma linhagem virulenta, tem uma cápsula polissacarídica que previne a fagocitose. A bactéria cresce e causa pneumonia. A outra, uma linhagem avirulenta, não tem a cápsula e não causa doença.

Griffith estava interessado em determinar se injeções de bactérias mortas pelo calor da linhagem encapsulada poderiam ser utilizadas para vacinar camundongos contra pneumonia. Como ele esperava, as injeções de bactérias encapsuladas vivas mataram os camundongos (**Figura 8.25a**); as injeções de bactérias não encapsuladas vivas (Figura 8.25b) ou de bactérias encapsuladas mortas (Figura 8.25c) não mataram os camundongos. Entretanto, quando as bactérias encapsuladas mortas foram misturadas a bactérias não encapsuladas vivas, e a mistura foi injetada nos camundongos, muitos deles morreram. No sangue dos camundongos mortos, Griffith encontrou bactérias encapsuladas vivas. O material hereditário (genes) das bactérias mortas

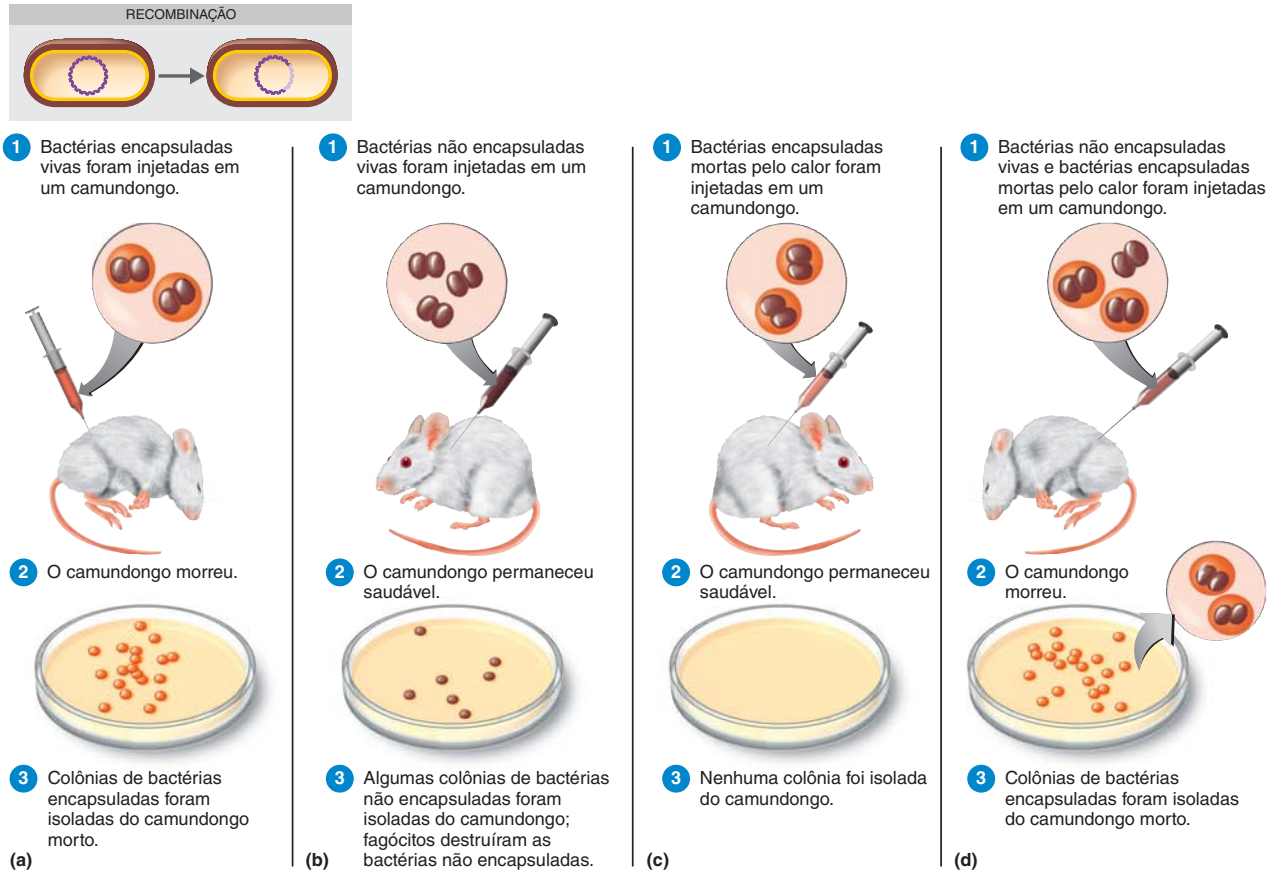


Figura 8.25 Experimento de Griffith demonstrando uma transformação genética.
(a) Bactérias encapsuladas vivas causaram doença e morte quando injetadas em um camundongo.
(b) Bactérias não encapsuladas vivas são rapidamente destruídas pelas defesas fagocíticas do hospedeiro; assim, o camundongo permaneceu saudável após a injeção.
(c) Após serem mortas pelo calor, as bactérias encapsuladas perderam a capacidade de causar doença.
(d) Contudo, a combinação de bactérias não encapsuladas vivas e bactérias encapsuladas mortas pelo calor (nenhuma delas, isoladamente, causa doença) causou doença. De alguma forma, as bactérias não encapsuladas vivas foram transformadas pelas bactérias encapsuladas mortas, de modo que elas adquiriram a capacidade de formar uma cápsula e, portanto, provocar doença. Experimentos subsequentes provaram que o fator de transformação era o DNA.

P Por que as bactérias encapsuladas mataram o camundongo, ao passo que as bactérias não encapsuladas não o fizeram? O que provocou a morte do camundongo em (d)?

havia entrado nas células vivas, modificando-as geneticamente, de modo que sua progênie se apresentava encapsulada e, portanto, era virulenta (Figura 8.25d).

Investigações posteriores, com base na pesquisa de Griffith, revelaram que a transformação bacteriana poderia ser realizada sem os camundongos. Um caldo foi inoculado com bactérias não encapsuladas vivas. Bactérias encapsuladas mortas foram, então, adicionadas ao caldo. Após a incubação, descobriu-se que a cultura continha bactérias vivas que eram encapsuladas e virulentas. As bactérias não encapsuladas foram transformadas; elas adquiriram uma nova característica hereditária incorporando genes das bactérias encapsuladas mortas.

O próximo passo foi extrair vários componentes químicos das células mortas, para determinar qual componente causou a transformação. Esses experimentos cruciais foram realizados nos Estados Unidos por Oswald T. Avery e colaboradores, Colin M. MacLeod e Maclyn McCarty. Após anos de pesquisa, eles anunciaram, em 1944, que o componente responsável pela transformação do S. *pneumoniae* inofensivo em linhagens virulentas era o DNA. Seus resultados forneceram uma das indicações conclusivas de que o DNA, realmente, é o carreador da informação genética.

Desde a época do experimento de Griffith, informações consideráveis foram reunidas sobre a transformação. Na natureza, algumas bactérias, talvez após morte e lise celular, liberam seu DNA no ambiente. Então, outras bactérias podem encontrar o DNA e, dependendo da espécie em particular e das condições de crescimento, captar fragmentos do DNA e integrá-los em seus próprios cromossomos por recombinação. Uma proteína, denominada RecA (ver Figura 3.11a, p. 61), liga-se ao DNA celular e, então, ao DNA doador, causando a troca de fitas. Uma célula receptora com essa nova combinação de genes é um tipo de híbrido, ou célula recombinante (**Figura 8.26**). Todos os descendentes

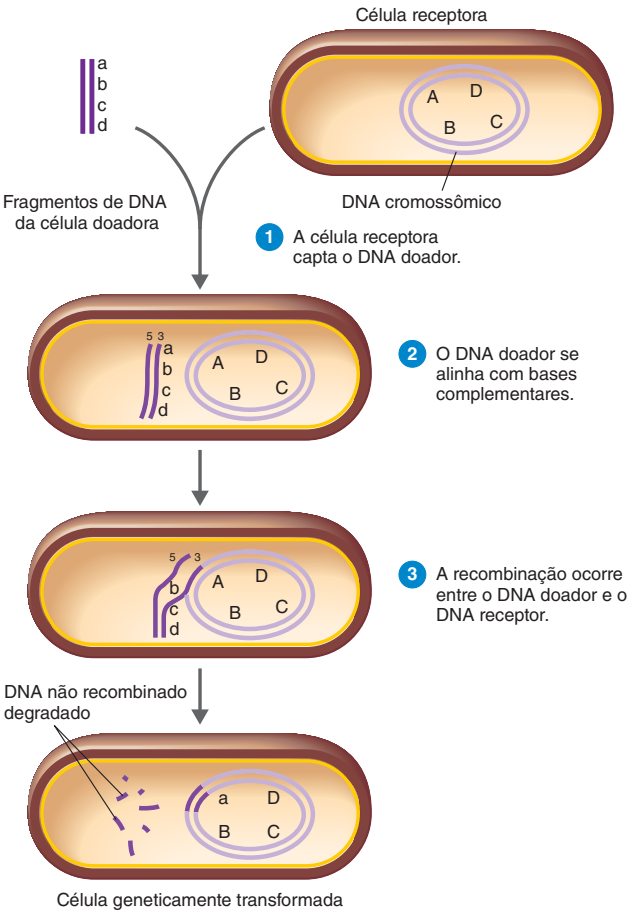


Figura 8.26 O mecanismo de transformação genética em bactérias. Alguma similaridade é necessária para que o DNA doador e o DNA receptor se alinhem. Os genes *a*, *b*, *c* e *d* podem ser mutações dos genes A, B, C e D.

P Que tipo de enzima cliva o DNA doador?

dessa célula recombinante serão idênticos a ela. A transformação ocorre naturalmente entre poucos gêneros de bactérias, incluindo *Bacillus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Acinetobacter* e determinadas linhagens dos gêneros *Streptococcus* e *Staphylococcus*.

Mesmo que só uma pequena porção do DNA de uma célula seja transferida ao receptor, a molécula que deve atravessar a parede e a membrana celular do receptor ainda é muito grande. Quando uma célula receptora se encontra em um estado fisiológico em que pode captar o DNA doador, é descrita como competente. A **competência** resulta de alterações na parede celular que a tornam permeável a moléculas grandes de DNA.

Conjugação em bactérias

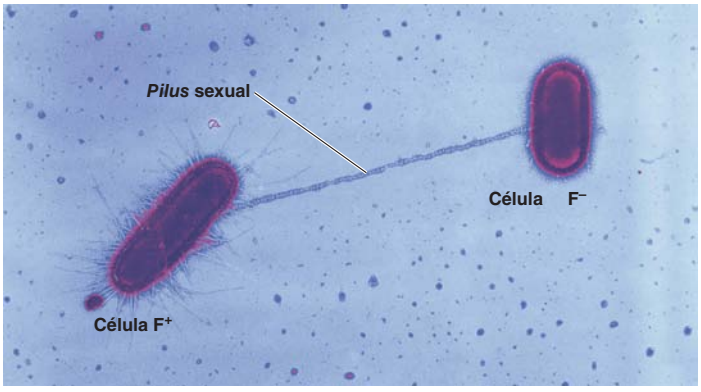
Outro mecanismo pelo qual o material genético é transferido de uma bactéria para outra é denominado **conjugação**. A conjugação é mediada por um tipo de *plasmídeo*, um fragmento circular de DNA que se replica de modo independente do cromossomo da célula (discutido na p. 230). Entretanto, os plasmídeos diferem dos cromossomos bacterianos, pois os genes que eles transportam normalmente não são essenciais para o crescimento da célula sob condições normais. Os plasmídeos responsáveis pela conjugação são transmissíveis entre as células durante a conjugação.

A conjugação difere da transformação em dois aspectos principais. Primeiro, a conjugação requer o contato direto célula a célula. Segundo, as células em conjugação geralmente devem ser de tipos opostos de acasalamento; as células doadoras devem transportar o plasmídeo, e as células receptoras normalmente não. Em bactérias gram-negativas, o plasmídeo transporta genes que codificam a síntese de *pili sexuais*, projeções da superfície da célula doadora que entram em contato com a receptora e auxiliam a unir as duas células em contato direto (**Figura 8.27a**). As células bacterianas gram-positivas produzem moléculas aderentes de superfície que fazem as células entrarem em contato direto umas com as outras. No processo de conjugação, o plasmídeo é replicado durante a transferência de uma cópia do filamento simples do DNA plasmidial para o receptor, onde o filamento complementar é sintetizado (Figura 8.27b).

Resolução do caso clínico

O teste de Ames permite uma triagem rápida da genotoxicidade das substâncias químicas. As bactérias *Salmonella* mutantes his^-, utilizadas no teste de Ames, foram estriadas sobre placas de ágar glicose e sais mínimos. Um disco de papel saturado com 2-aminofluoreno (2-AF), uma amina aromática, é colocado na cultura. Por exemplo, a figura mostra que a reversão da mutação his^- permitiu o crescimento das *Salmonella*. Isso indica que a substância química é mutagênica e, portanto, potencialmente carcinogênica. Existem estudos indicando que o 2-AF ativado por enzimas é mais prejudicial do que o 2-AF isoladamente, sugerindo que a interação entre dieta e microbiota intestinal é mais provável de causar câncer do que apenas a dieta. Variações na dieta produzem poucas alterações em relação aos tipos de bactérias no intestino, porém induzem mudanças drásticas na atividade metabólica dessas bactérias. A detecção de pólipos colorretais serrilhados por meio do teste de DNA de fezes de Marcel possibilitou um diagnóstico precoce do câncer colorretal. Os pólipos ofensivos foram encontrados e removidos, e Marcel foi submetido a uma quimioterapia para a eliminação de qualquer célula cancerosa remanescente em seu colo.

205 220 224 228



(a) *Pilus* sexual

(b) Ponte de conjugação

Figura 8.27 Conjugação bacteriana.

P O que é uma célula F^+?

Como a maioria dos trabalhos experimentais sobre conjugação foi realizada em *E. coli*, descreveremos o processo neste organismo. Na *E. coli*, o **fator F** (**fator de fertilidade**) foi o primeiro plasmídeo observado a ser transferido entre as células durante a conjugação. Doadoras carreando fatores F (células F^+) transferem o plasmídeo a receptoras (células F^-), que, como resultado, tornam-se células F^+ (**Figura 8.28a**). Em algumas células transportando fatores F, o fator se integra ao cromossomo, convertendo a célula F^+ em uma **célula Hfr** (alta frequência de recombinação, de *high frequency of recombination*) (Figura 8.28b). Quando a conjugação ocorre entre uma célula Hfr e uma célula F^-, o cromossomo da célula Hfr (com seu fator F integrado) se replica e uma fita parental do cromossomo é transferida para a célula receptora (Figura 8.28c). A replicação do cromossomo Hfr se inicia no meio do fator F integrado, e um pequeno fragmento do fator F conduz os genes cromossômicos para a célula F^-. Normalmente, o cromossomo se rompe antes de ser transferido por completo. Uma vez dentro da célula receptora, o DNA doador pode se recombinar com o DNA receptor. (O DNA doador que não estiver integrado será degradado.) Portanto, pela conjugação com uma célula Hfr, uma célula F^- pode adquirir novas versões de genes cromossômicos (assim como na transformação). Contudo, ela permanece uma célula F^-, uma vez que não recebeu um fator F completo durante a conjugação.

A conjugação é utilizada para mapear a localização de genes em um cromossomo bacteriano (**Figura 8.29**). Os genes para a síntese de treonina (*tre*) e leucina (*leu*) são os primeiros no sentido horário a partir do 0. Suas localizações foram determinadas por experimentos de conjugação. Suponha que uma conjugação é permitida por somente 1 minuto entre uma linhagem Hfr, que é his^+, pro^+, tre^+ e leu^+, e uma linhagem F^-, que é his^-, pro^-, tre^- e leu^-. Se F^- adquirir a capacidade de sintetizar a treonina, então o gene *tre* está localizado no início do cromossomo, entre 0 e 1 minuto. Se após 2 minutos a célula F^- se tornar tre^+ e leu^+, a ordem desses dois genes no cromossomo deve ser *tre*, *leu*.

Transdução em bactérias

Um terceiro mecanismo de transferência genética entre bactérias é a **transdução**. Nesse processo, o DNA bacteriano é transferido de uma célula doadora a uma célula receptora dentro de um vírus que infecta bactérias, denominado **bacteriófago**, ou **fago**. (Os fagos serão discutidos posteriormente, no Capítulo 13.)

Para compreender como a transdução funciona, consideraremos o ciclo de vida de um tipo de fago transdutor de *E. coli*; esse fago realiza uma **transdução generalizada** (**Figura 8.30**).

Durante a reprodução dos fagos, o DNA fágico e as proteínas são sintetizados pela célula bacteriana hospedeira. O DNA do fago deve ser empacotado dentro do capsídeo proteico que o recobre. Entretanto, o DNA bacteriano, o DNA plasmidial ou até mesmo o DNA de outro vírus podem ser empacotados dentro de um capsídeo proteico fágico.

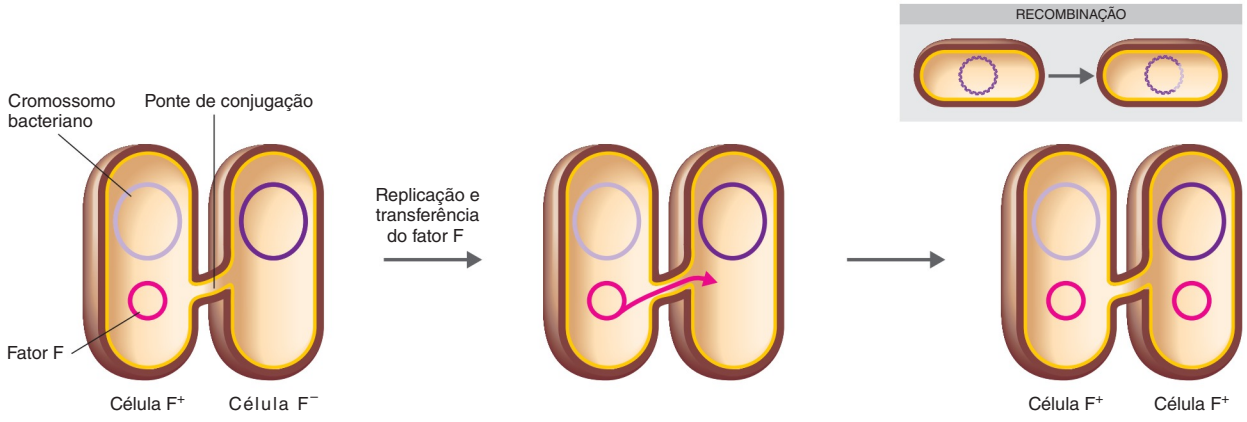
Todos os genes contidos dentro de uma bactéria infectada por um fago transdutor generalizado têm probabilidades iguais de serem empacotados em um revestimento de fago e transferidos. Em outro tipo de transdução, chamado de **transdução especializada**, apenas determinados genes bacterianos são transferidos (ver p. 372). Em um tipo de transdução especializada, o fago codifica determinadas toxinas produzidas por seus hospedeiros bacterianos, como a toxina diftérica para *Corynebacterium diphtheriae* a toxina eritrogênica para *Streptococcus pyogenes*, e a toxina Shiga para *E. coli* O157:H7.

TESTE SEU CONHECIMENTO

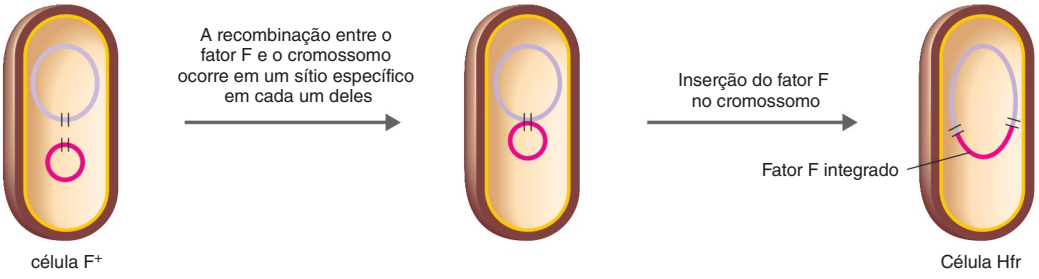
- Diferencie as transferências vertical e horizontal de genes. **8-14**
- Compare a conjugação entre os seguintes pares: $F^+ \times F^-$, Hfr × F^-. **8-15**

Plasmídeos e transposons

Os plasmídeos e os transposons são elementos genéticos que fornecem mecanismos adicionais para a modificação genética. Eles ocorrem nos organismos procarióticos e eucarióticos, mas



(a) Quando um fator F (um plasmídeo) é transferido de uma célula doadora (F^+) para uma receptora (F^-), a célula F^- é convertida em uma célula F^+.



(b) Quando um fator F se integra ao cromossomo de uma célula F^+, ele a transforma em uma célula de alta frequência de recombinação (Hfr).

(c) Quando uma célula doadora Hfr transfere uma porção de seu cromossomo para uma célula receptora F^-, o resultado é uma célula F^- recombinante.

Figura 8.28 Conjugação em *E. coli*.

P As bactérias se reproduzem durante a conjugação?

a presente discussão será centrada em seu papel na alteração genética em procariotos.

Plasmídeos

Lembre-se, do Capítulo 4 (p. 90), que os plasmídeos são fragmentos de DNA circulares, autorreplicativos, que contêm genes e cerca de 1 a 5% do tamanho do cromossomo bacteriano (**Figura 8.31a**). Eles são encontrados principalmente em bactérias, mas também em alguns microrganismos eucarióticos, como *Saccharomyces cerevisiae*. O fator F é um **plasmídeo conjugativo** que transporta os genes para os *pili* sexuais e para a transferência do plasmídeo para outra célula. Embora os plasmídeos geralmente sejam dispensáveis, em certas condições os genes transportados pelos plasmídeos podem ser cruciais para a sobrevivência e o crescimento da célula. Por exemplo, os **plasmídeos de dissimilação** codificam enzimas que ativam o catabolismo de certos açúcares e hidrocarbonetos incomuns. Algumas espécies de *Pseudomonas* podem utilizar substâncias exóticas, como o tolueno, a cânfora e os hidrocarbonetos do petróleo, como fontes principais de carbono e energia, pois possuem enzimas catabólicas codificadas por genes transportados em plasmídeos. Essas capacidades especializadas permitem a sobrevivência dos microrganismos em ambientes muito diversos e desafiadores. Devido à sua capacidade de degradar e destoxificar uma variedade de compostos incomuns, muitos deles estão sendo estudados para um possível uso na limpeza de resíduos ambientais. (Ver quadro Aplicações, no Capítulo 2, p. 31.)

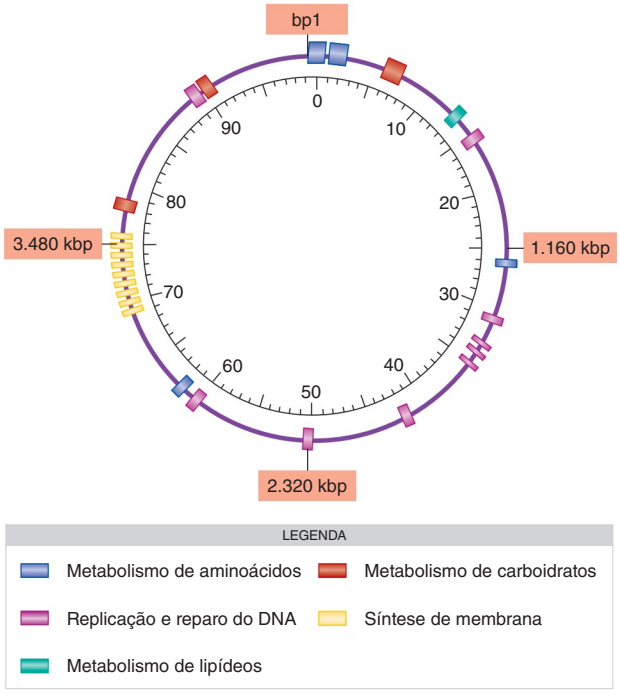


Figura 8.29 Mapa genético do cromossomo de *E. coli*. Este mapa é construído pela observação de células recombinantes após conjugação. Os números dentro do círculo indicam o número de minutos necessários para a transferência dos genes durante o acasalamento entre duas células; os números nos quadros coloridos indicam o número de pares de bases. 1 kpb = 1.000 pares de bases.

P Quantos minutos de conjugação seriam necessários para a transferência dos genes para a síntese de membrana localizados neste cromossomo?

Outros plasmídeos codificam proteínas que aumentam a patogenicidade de uma bactéria. A linhagem de *E. coli,* que causa a diarreia infantil e a diarreia do viajante, transporta plasmídeos que codificam a produção de toxinas e permitem a fixação bacteriana às células intestinais. Sem esses plasmídeos, a *E. coli* é um residente inofensivo do intestino grosso; com eles, é patogênica. Outras toxinas codificadas por plasmídeos incluem a toxina esfoliativa do *Staphylococcus aureus*, a neurotoxina do *Clostridium tetani* e as toxinas do *Bacillus anthracis*. Outros plasmídeos contêm genes para a síntese de **bacteriocinas**, proteínas tóxicas que destroem outras bactérias. Esses plasmídeos foram encontrados em muitos gêneros bacterianos, sendo marcadores úteis para a identificação de certas bactérias em laboratórios clínicos.

Os **fatores R** (**fatores de resistência**) são plasmídeos com significativa importância médica. Foram descobertos no Japão, no final da década de 50, após várias epidemias de disenteria. Em algumas dessas epidemias, o agente infeccioso era resistente ao antibiótico usual. Após o isolamento, descobriu-se também que o patógeno era resistente a uma série de antibióticos diferentes. Além disso, outras bactérias normais dos pacientes (como a *E. coli*) também demonstraram ser resistentes. Os pesquisadores logo descobriram que essas bactérias adquiriram resistência por meio da disseminação de genes de um organismo para outro. Os plasmídeos que mediaram essa transferência são os fatores R.

Os fatores R transportam genes que conferem à célula hospedeira resistência a antibióticos, metais pesados ou toxinas celulares. Muitos fatores R contêm dois grupos de genes. Um grupo é denominado **fator de transferência de resistência** (**FTR**) e inclui genes para replicação do plasmídeo e conjugação. O outro grupo, o **determinante r**, inclui os genes de resistência; ele codifica a produção de enzimas que inativam determinados fármacos ou substâncias tóxicas (Figura 8.31a). Diferentes fatores R, quando presentes na mesma célula, podem se recombinar para

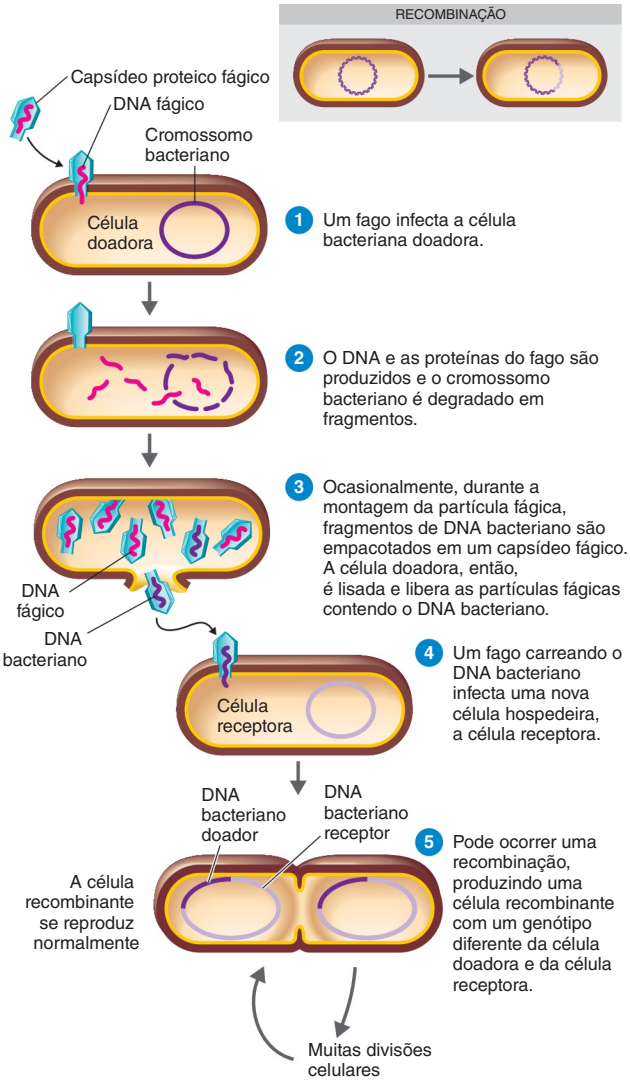


Figura 8.30 Transdução por um bacteriófago. Aqui é apresentada uma transdução generalizada, na qual qualquer DNA bacteriano pode ser transferido de uma célula para outra.

P Como a bactéria *E. coli* poderia adquirir o gene da toxina Shiga?

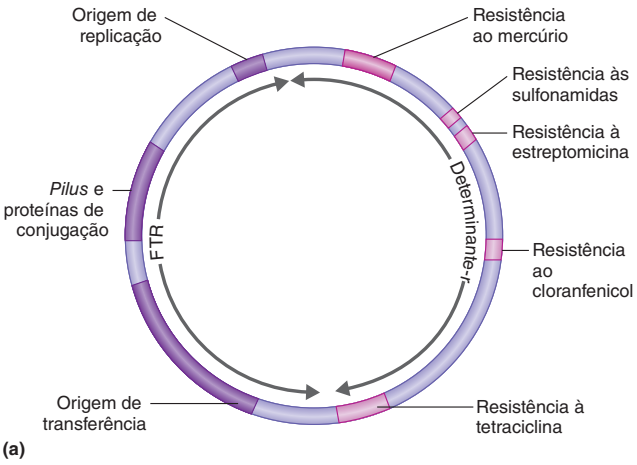


Figura 8.31 Fator R, um tipo de plasmídeo. (a) Um diagrama de um fator R, o qual apresenta duas partes: o FTR contém genes necessários para a replicação do plasmídeo e sua transferência por conjugação, e o determinante r carreia genes de resistência a quatro antibióticos diferentes e para o mercúrio; os números são pares de bases × 1.000. **(b)** Plasmídeos de bactérias *E. coli*.

P Por que os fatores R são importantes no tratamento de doenças infecciosas?

produzir fatores R com novas combinações de genes em seus determinantes r.

Em alguns casos, o acúmulo de genes de resistência dentro de um único plasmídeo, é notável. Por exemplo, a Figura 8.31a mostra um mapa genético do plasmídeo de resistência R100. Nesse plasmídeo, são carreados genes de resistência para sulfonamidas, estreptomicina, cloranfenicol e tetraciclina, bem como genes para a resistência ao mercúrio. Esse plasmídeo, em particular, pode ser transferido entre uma série de gêneros entéricos, incluindo *Escherichia*, *Klebsiella* e *Salmonella*.

Os fatores R representam problemas bastante críticos no tratamento de doenças infecciosas com antibióticos. O uso disseminado de antibióticos na medicina e na agricultura (ver quadro no Capítulo 20, p. 573) levou à sobrevivência preferencial (seleção) de bactérias com fatores R; assim, as populações de bactérias resistentes crescem cada vez mais. A transferência de resistência entre as células bacterianas de uma população, e até mesmo entre as bactérias de diferentes gêneros, também contribui para o problema. A capacidade de se reproduzir sexuadamente com membros de sua própria espécie define uma espécie eucariótica. Contudo, uma espécie bacteriana pode conjugar e transferir plasmídeos para outras espécies. *Neisseria* pode ter adquirido seu plasmídeo produtor de penicilinase de *Streptococcus*, e *Agrobacterium* pode transferir plasmídeos para células vegetais (ver Figura 9.20, p. 257). Plasmídeos não conjugativos podem ser transferidos de uma célula para outra ao se introduzirem em um plasmídeo conjugativo ou em um cromossomo, ou por transformação quando são liberados de uma célula morta. A inserção é possível devido a uma sequência de inserção, que será discutida em breve.

Os plasmídeos são uma ferramenta importante na engenharia genética, discutida no Capítulo 9 (pp. 242-243).

Transposons

Os **transposons** são pequenos segmentos de DNA que podem se mover (ser "transpostos") de uma região de uma molécula de DNA para outra. Esses fragmentos de DNA têm de 700 a 40 mil pares de bases de comprimento.

Na década de 1950, a geneticista estadunidense Barbara McClintock descobriu transposons no milho, porém, eles ocorrem em todos os organismos e têm sido estudados mais cuidadosamente em microrganismos. Eles podem se mover de um local para outro no mesmo cromossomo, ou para outro cromossomo ou plasmídeo. Como você pode imaginar, o movimento frequente dos transposons pode ter um efeito devastador dentro de uma célula. Por exemplo, à medida que os transposons se movem nos cromossomos, eles podem se inserir *dentro* dos genes, tornando-os inativos. Felizmente, a ocorrência da transposição é relativamente rara. A frequência da transposição é comparável à taxa de mutação espontânea que ocorre nas bactérias – isto é, de 10^{-5} a 10^{-7} por geração.

Todos os transposons contêm a informação para sua própria transposição. Como mostrado na **Figura 8.32a**, os transposons mais simples, também denominados **sequências de inserção** (**SI**), contêm somente um gene que codifica uma enzima (*transposase*, que catalisa a clivagem e a remontagem do DNA que ocorrem na transposição) e sítios de reconhecimento. Os *sítios de reconhecimento* são sequências curtas do DNA repetidas e invertidas, que a enzima reconhece como sítios de recombinação entre o transposon e o cromossomo.

Os transposons complexos também transportam outros genes não conectados ao processo de transposição. Por exemplo,

os transposons bacterianos podem conter genes para enterotoxinas ou para a resistência a antibióticos (Figura 8.32b). Plasmídeos, como os fatores R, frequentemente são compostos de um conjunto de transposons (Figura 8.32c).

Os transposons com genes de resistência a antibióticos são de interesse prático, mas não existe limitação nos tipos de genes que os transposons podem ter. Portanto, os transposons fornecem um mecanismo natural para o movimento de genes de um cromossomo para outro. Além disso, como podem ser transportados entre células em plasmídeos ou vírus, eles também podem se disseminar de um organismo para outro ou até mesmo de uma espécie para outra. Por exemplo, a resistência à vancomicina foi transferida de *Enterococcus faecalis* para *Staphylococcus aureus* através de um transposon denominado Tn1546. Os transposons são, então, mediadores potencialmente poderosos na evolução dos organismos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais tipos de genes os plasmídeos carreiam? **8-16**

Genes e evolução

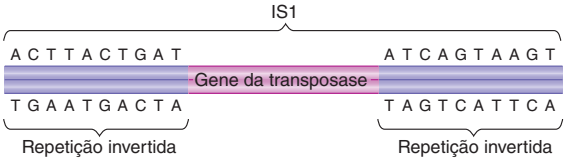
OBJETIVO DO APRENDIZADO

8-17 Discutir como a mutação genética e a recombinação fornecem material para a ocorrência da seleção natural.

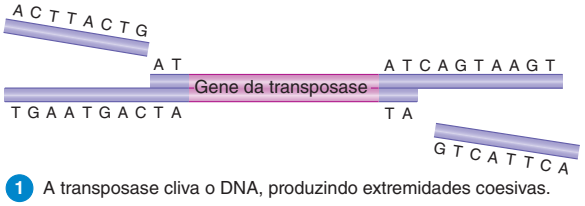
Vimos como a atividade dos genes pode ser controlada pelos mecanismos reguladores internos das células e como os genes em si podem ser alterados ou redistribuídos por mutação, transposição e recombinação. Todos esses processos fornecem diversidade aos descendentes das células. A diversidade fornece o material bruto para a evolução, e a seleção natural fornece a sua força motriz. A seleção natural atuará em diversas populações para assegurar a sobrevivência dos indivíduos aptos àquele ambiente específico. Os diferentes tipos de microrganismos que existem hoje são o resultado de uma longa história de evolução. Os microrganismos têm continuamente sido modificados devido a alterações em suas propriedades genéticas e à aquisição de adaptações a muitos hábitats diferentes. Veja, no quadro sobre resistência a antibióticos, no Capítulo 26, página 573, um exemplo de seleção natural.

TESTE SEU CONHECIMENTO

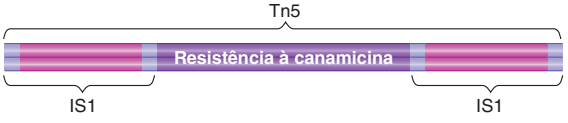
- A seleção natural significa que o ambiente favorece a sobrevivência de alguns genótipos. De onde vem a diversidade nos genótipos? **8-17**



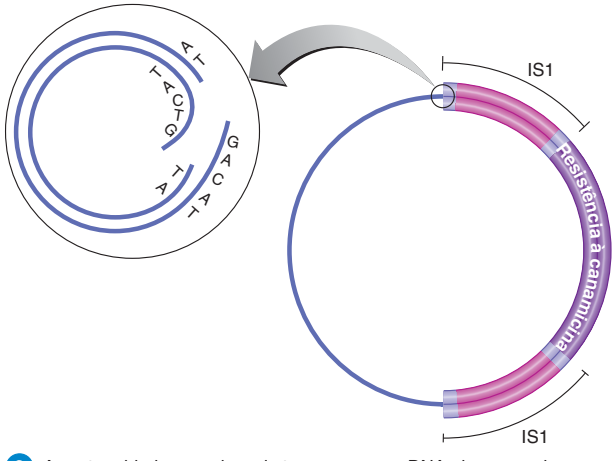
(a) Uma sequência de inserção (SI), o transposon mais simples, contém um gene para a transposase, a enzima que catalisa a transposição. O gene da transposase está ligado em cada extremidade a sequências de repetição invertidas (RI) que atuam como sítios de reconhecimento para o transposon. A SI1 é um exemplo de uma sequência de inserção, mostrada aqui com sequências RI simplificadas.



1 A transposase cliva o DNA, produzindo extremidades coesivas.



(b) Os transposons complexos carreiam outros materiais genéticos além do gene da transposase. O exemplo mostrado aqui, o Tn5, carreia o gene de resistência à canamicina e possui cópias completas da sequência de inserção SI1 em cada extremidade.



2 As extremidades coesivas do transposon e o DNA-alvo se anelam.

(c) Inserção do transposon Tn5 no plasmídeo R100.

Figura 8.32 Transposons e inserção.

P Por que os transposons muitas vezes são chamados de "genes saltadores"?

Resumo para estudo

Estrutura e função do material genético (pp. 204-214)

1. Genética é o estudo do que são os genes, como eles transportam informação, como sua informação é expressa e como eles são replicados e passados às gerações seguintes ou a outros organismos.
2. O DNA nas células existe como hélice de dupla-fita; as duas fitas são mantidas unidas por ligações de hidrogênio entre pares de bases nitrogenadas específicas: AT e CG.
3. Um gene é um segmento de DNA, uma sequência de nucleotídeos, que codifica um produto funcional, geralmente uma proteína.
4. O DNA em uma célula é duplicado antes que a célula se divida; então, cada célula-filha receberá a mesma informação genética.

Genótipo e fenótipo (p. 204)

5. O genótipo é a composição genética de um organismo, seu complemento integral de DNA.
6. O fenótipo é a expressão dos genes: as proteínas da célula e as propriedades que elas conferem ao organismo.

DNA e cromossomos (pp. 204-205)

7. O DNA em um cromossomo existe como uma longa dupla-hélice, associada a várias proteínas que regulam a atividade genética.
8. Genômica é a caracterização molecular dos genomas.

O fluxo da informação genética (p. 205)

9. Após a divisão celular, cada célula-filha recebe um cromossomo que é virtualmente idêntico ao parental.
10. A informação contida no DNA é transcrita em RNA e traduzida em proteínas.

Replicação do DNA (pp. 205-209)

11. Durante a replicação do DNA, as duas fitas da dupla-hélice se separam na forquilha de replicação, e cada fita é usada como um molde pelas DNA-polimerases para sintetizar duas fitas novas de DNA, de acordo com as regras do pareamento de bases complementares.
12. O resultado da replicação do DNA é a produção de duas fitas novas de DNA, cada qual apresentando uma sequência de bases complementar a uma das fitas originais.
13. Como cada molécula de DNA de dupla-fita contém uma fita original e uma fita nova, o processo de replicação é denominado semiconservativo.
14. O DNA é sintetizado em uma direção designada $5' \rightarrow 3'$. Na forquilha de replicação, a fita-líder é sintetizada continuamente, e a fita atrasada, descontinuamente.
15. A DNA-polimerase verifica as novas moléculas de DNA e remove as bases pareadas incorretamente antes de continuar a síntese do DNA.

RNA e síntese proteica (pp. 209-214)

16. Durante a transcrição, a enzima RNA-polimerase sintetiza uma fita de RNA a partir de uma das fitas do DNA de dupla-fita, que serve como molde.
17. O RNA é sintetizado a partir de nucleotídeos contendo as bases A, C, G e U, que se pareiam com as bases da fita de DNA a ser transcrita.
18. A RNA-polimerase liga-se ao promotor; a transcrição se inicia no sítio AUG; a região do DNA que determina o término da transcrição é chamada de sítio de terminação; o RNA é sintetizado na direção $5' \rightarrow 3'$.
19. Tradução é o processo no qual a informação contida na sequência de bases de nucleotídeos do mRNA é utilizada para ditar a sequência de aminoácidos de uma proteína.
20. O mRNA se associa aos ribossomos, que consistem em rRNA e proteína.
21. Os segmentos de três bases do mRNA que especificam os aminoácidos são denominados códons.
22. O código genético refere-se às relações entre a sequência de bases nucleotídicas do DNA, os códons correspondentes do mRNA e os aminoácidos que os códons codificam.
23. Aminoácidos específicos encontram-se aderidos a moléculas de tRNA. Outra porção do tRNA tem um grupo de três bases, denominado anticódon.
24. O pareamento de bases dos códons e anticódons no ribossomo resulta na captação de aminoácidos específicos para o local da síntese proteica.
25. O ribossomo move-se ao longo da fita de mRNA à medida que os aminoácidos se associam, formando um polipeptídeo em crescimento; o mRNA é lido na direção $5' \rightarrow 3'$.
26. A tradução termina quando o ribossomo atinge um códon de término (*stop codon*) no mRNA.

A regulação da expressão gênica bacteriana (pp. 214-218)

1. A regulação da síntese proteica no nível genético é eficiente em termos de energia, pois as proteínas são sintetizadas somente quando necessário.
2. Os genes constitutivos são expressos a uma taxa fixa. Exemplos são os genes para as enzimas da glicólise.

Controle pré-transcricional (pp. 214-217)

3. Quando as células são expostas a um produto final específico, a síntese das enzimas relacionadas àquele produto é reprimida.
4. Na presença de certas substâncias químicas (indutores), as células sintetizam mais enzimas. Esse processo é denominado indução.
5. Nas bactérias, um grupo de genes estruturais regulados coordenadamente com funções metabólicas relacionadas, além dos sítios promotor e operador que controlam sua transcrição, é denominado óperon.
6. No modelo óperon para um sistema indutível, um gene regulador codifica a proteína repressora.
7. Quando o indutor está ausente, o repressor liga-se ao operador, e nenhum mRNA é sintetizado.
8. Quando o indutor está presente, este liga-se ao repressor, de modo que ele não pode se ligar ao operador; portanto, o mRNA é produzido, e a síntese da enzima é induzida.
9. Em sistemas repressíveis, o repressor requer um correpressor, a fim de ligar-se ao sítio operador; portanto, o correpressor controla a síntese da enzima.
10. A transcrição de genes estruturais para enzimas catabólicas (como a β-galactosidase) é induzida pela ausência de glicose. O AMP cíclico e a CAP devem se ligar a um promotor na presença de um carboidrato alternativo.
11. Nucleotídeos metilados não são transcritos no controle epigenético.

Controle pós-transcricional (pp. 217-218)

12. Os microRNAs se associam ao mRNA; o RNA de dupla-fita resultante é destruído.

Alterações no material genético (pp. 218-225)

1. As mutações e a transferência horizontal de genes podem alterar o genótipo de uma bactéria.

Mutação (p. 219)

2. A mutação é uma alteração na sequência de bases nitrogenadas do DNA; essa alteração modifica o produto codificado pelo gene mutado.
3. Muitas mutações são neutras, algumas são desvantajosas e outras são benéficas.

Tipos de mutações (pp. 219-220)

4. Uma substituição de base ocorre quando um par de bases no DNA é substituído por um par diferente.
5. Alterações no DNA podem resultar em mutações de troca de sentido (*missense*; que causam substituições de aminoácidos) ou sem sentido (*nonsense;* que criam códons de término – *stop codons*).
6. Em uma mutação de troca de fase de leitura (*frameshift*), um ou alguns pares de bases são deletados ou adicionados ao DNA.
7. As mutações espontâneas ocorrem sem a presença de um mutágeno.

Mutágenos (p. 220-222)

8. Os mutágenos são agentes ambientais que causam alterações permanentes no DNA.
9. Os mutágenos químicos incluem os mutágenos de pares de bases, os análogos de nucleosídeos e os mutágenos de troca de fase de leitura.
10. A radiação ionizante causa a formação de íons e radicais livres que reagem com o DNA; isso resulta em substituições de base ou rompimento do arcabouço de açúcar-fosfato.
11. A radiação ultravioleta (UV) não é ionizante; ela causa ligações entre as timinas vizinhas.

A frequência de mutação (p. 223)

12. A taxa de mutação é a probabilidade de um gene sofrer mutação quando uma célula se dividir; a taxa é expressa como 10 elevado a uma potência negativa.
13. As mutações normalmente ocorrem de modo aleatório ao longo de um cromossomo.
14. Uma taxa baixa de mutações espontâneas é benéfica, fornecendo a diversidade genética necessária para a evolução.

Identificando mutantes (p. 223)

15. Os mutantes podem ser detectados por seleção ou teste para um fenótipo alterado.
16. A seleção positiva envolve a seleção de células mutantes e a rejeição de células não mutadas.
17. A placa réplica é usada para a seleção negativa – para detectar, por exemplo, auxotróficos que têm necessidades nutricionais que a célula parental (não mutada) não tem.

Identificando carcinógenos químicos (pp. 223-225)

18. O teste de Ames é um exame rápido e de custo relativamente baixo para identificar possíveis carcinógenos químicos.
19. O teste presume que uma célula mutante pode reverter para uma célula normal na presença de um mutágeno e que muitos mutágenos são carcinógenos.

Transferência genética e recombinação (pp. 225-233)

1. A recombinação genética, o rearranjo dos genes a partir de grupos separados de genes, normalmente envolve o DNA de organismos diferentes; ela contribui para a diversidade genética.
2. No *crossing over*, os genes de dois cromossomos são recombinados em um novo cromossomo, que contém alguns genes de cada cromossomo original.
3. A transferência vertical de genes ocorre durante a reprodução quando os genes são passados de um organismo para seus descendentes.
4. A transferência horizontal de genes nas bactérias envolve a transferência de um fragmento do DNA da célula de um doador para um receptor,
5. Quando parte do DNA do doador é integrada ao DNA do receptor, a célula resultante é denominada recombinante.

Transformação em bactérias (pp. 226-228)

6. Durante este processo, os genes são transferidos de uma bactéria para outra como DNA "nu" em solução.

Conjugação em bactérias (pp. 228-229)

7. Este processo requer o contato entre células vivas.
8. Um tipo de célula doadora genética é uma F^+; células receptoras são F^-. As células F contém plasmídeos chamados de fatores F; estes são transferidos para as células F^- durante a conjugação.

Transdução em bactérias (p. 229)

9. Neste processo, o DNA é passado de uma bactéria para outra em um bacteriófago, sendo, então, incorporado ao DNA do receptor.
10. Na transdução generalizada, quaisquer genes bacterianos podem ser transferidos.

Plasmídeos e transposons (p. 229-233)

11. Os plasmídeos são moléculas de DNA circulares autorreplicativas, que transportam genes que geralmente não são essenciais para a sobrevivência da célula.
12. Existem vários tipos de plasmídeos, incluindo plasmídeos conjugativos, plasmídeos de dissimilação, plasmídeos que transportam genes para toxinas ou bacteriocinas e fatores de resistência.
13. Os transposons são pequenos segmentos de DNA que podem se mover de uma região para outra do mesmo cromossomo, ou para um cromossomo diferente ou para um plasmídeo.
14. Os transposons complexos podem transportar qualquer tipo de gene, incluindo genes de resistência a antibióticos, sendo, portanto, considerados um mecanismo natural de transposição de genes de um cromossomo para outro.

Genes e evolução (p. 233)

1. A diversidade é a pré-condição para a evolução.
2. A mutação e a recombinação genética fornecem uma diversidade de organismos, e o processo de seleção natural permite o crescimento daqueles mais bem adaptados a um determinado ambiente.

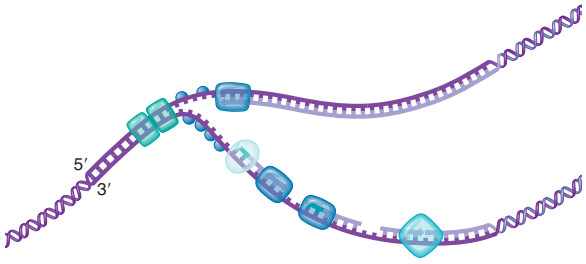
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão, no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Descreva brevemente os componentes do DNA e explique suas relações funcionais com o RNA e as proteínas.
2. DESENHE Identifique e marque cada um dos seguintes na região do DNA em replicação: forquilha de replicação, DNA-polimerase, iniciador de RNA, fitas parentais, fita-líder, fita atrasada, a direção da replicação em cada uma das fitas e a extremidade 5′ de cada fita.



3. Correlacione os seguintes exemplos de mutágenos.

Coluna A		Coluna B
_____	**a.** Mutágeno que é incorporado ao DNA no lugar de uma base normal.	**1.** Mutágeno de troca de fase de leitura.
_____	**b.** Mutágeno que induz a formação de íons altamente reativos.	**2.** Análogo de nucleosídeo.
_____	**c.** Mutágeno que altera a adenina para que ela se pareie com a citosina.	**3.** Mutágeno de pares de bases.
_____	**d.** Mutágeno que provoca inserções.	**4.** Radiação ionizante.
_____	**e.** Mutágeno que induz a formação de dímeros de pirimidina.	**5.** Radiação não ionizante.

4. O que se segue é um código para uma fita de DNA.

DNA	3′	A	T	A	T	_	_	_	T	T	T	_	_	_	_	_	_	_	_	_
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
mRNA												C	G	U				U	G	A
tRNA														U	G	G				
Aminoácido						Met _____														

ATAT, sequência do promotor.

   a. Utilizando o código genético fornecido na Figura 8.8, preencha os intervalos para completar o segmento de DNA mostrado.
   b. Preencha as lacunas e complete a sequência de aminoácidos codificada por esta fita de DNA.
   c. Escreva o código da fita complementar de DNA completado na parte (a).
   d. Qual seria o efeito se T fosse substituído por C na base 10?
   e. Qual seria o efeito se G fosse substituído por A na base 11?
   f. Qual seria o efeito se G fosse substituído por T na base 14?
   g. Qual seria o efeito se C fosse inserido entre as bases 9 e 10?
   h. Como a radiação UV afetaria esta fita de DNA?
   i. Identifique uma sequência sem sentido nesta fita de DNA.

5. Quando o ferro não se encontra disponível, as bactérias *E. coli* podem interromper a síntese de todas as proteínas, como o superóxido dismutase e a succinato desidrogenase, que necessitam de ferro. Descreva um mecanismo para esta regulação.
6. Identifique em que momento (antes da transcrição, após a transcrição, antes da tradução, após a tradução) cada um dos seguintes mecanismos reguladores atuam.
   a. O ATP se associa a uma enzima, alterando a sua forma.
   b. Um RNA curto, complementar ao mRNA, é sintetizado.
   c. Ocorre a metilação do DNA.
   d. Um indutor se associa a um repressor.
7. Qual sequência é o melhor alvo para ser danificado pela radiação UV: AGGCAA, CTTTGA ou GUAAAU? Por que todas as bactérias não são destruídas ao serem expostas à luz solar?
8. Você recebe culturas com as seguintes características:

   Cultura 1: F^+, genótipo $A^+ B^+ C^+$

   Cultura 2: F^-, genótipo $A^- B^- C^-$

   a. Indique os genótipos possíveis de uma célula recombinante resultante da conjugação das culturas 1 e 2.
   b. Indique os genótipos possíveis de uma célula recombinante resultante da conjugação das duas culturas após a célula F^+ ter se tornado Hfr.
9. Por que a mutação e a recombinação são importantes no processo de seleção natural e evolução dos organismos?
10. NOMEIE Normalmente um organismo comensal no intestino humano, esta bactéria se tornou patogênica após adquirir um gene de toxina de uma bactéria *Shigella*.

Múltipla escolha

Correlacione os seguintes termos com as definições nas questões 1 e 2.

   a. Conjugação.
   b. Transcrição.
   c. Transdução.
   e. Transformação.
   e. Tradução.

1. A transferência de DNA de uma célula doadora a uma receptora por um bacteriófago.
2. A transferência de DNA de um doador para um receptor como DNA nu em solução.
3. A inibição por retroalimentação se difere da repressão, pois esse tipo de inibição:
   a. é menos preciso.
   b. é de ação mais lenta.
   c. Interrompe a ação das enzimas preexistentes.
   d. interrompe a síntese de novas enzimas.
   e. todas as alternativas.
4. As bactérias podem adquirir resistência a antibióticos por todas as alternativas que se seguem, *exceto por:*
   a. mutação.
   b. inserção de transposons.
   c. conjugação.
   d. snRNPs.
   e. transformação.

5. Suponha que você inoculou três frascos de caldo de sais mínimos com *E. coli*. O frasco A contém glicose. O frasco B contém glicose e lactose. O frasco C contém lactose. Após algumas horas de incubação, você testa os frascos para a presença de β-galactosidase. Qual(is) frasco(s) você prevê que terá(ão) esta enzima?
   a. A.
   b. B.
   c. C.
   d. A e B.
   e. B e C.
6. Os plasmídeos se diferem dos transposons, pois os plasmídeos:
   a. tornam-se inseridos nos cromossomos.
   b. são autorreplicados fora do cromossomo.
   c. movem-se de um cromossomo para outro.
   d. transportam genes para resistência a antibióticos.
   e. nenhuma das alternativas.

Utilize as seguintes alternativas para responder às questões 7 e 8.
   a. Repressão catabólica.
   b. DNA-polimerase.
   c. Indução.
   d. Repressão.
   e. Tradução.

7. O mecanismo pelo qual a presença de glicose inibe o óperon *lac*.
8. O mecanismo pelo qual a lactose controla o óperon *lac*.
9. Duas células-filhas têm maior probabilidade de herdar da célula parental qual das alternativas abaixo?
   a. Uma alteração em um nucleotídeo no mRNA.
   b. Uma alteração em um nucleotídeo no tRNA.
   c. Uma alteração em um nucleotídeo no rRNA.
   d. Uma alteração em um nucleotídeo no DNA.
   e. Uma alteração em uma proteína.
10. Qual das seguintes alternativas *não* é um método de transferência horizontal de genes?
   a. Fissão binária.
   b. Conjugação.
   c. Integração de um transposon.
   d. Transdução.
   e. Transformação.

Análise

1. Os análogos de nucleosídeo e a radiação ionizante são usados no tratamento do câncer. Esses mutágenos podem causar câncer; assim, como você supõe que eles sejam usados para tratar a doença?
2. A replicação do cromossomo da *E. coli* leva de 40 a 45 minutos, mas o organismo tem um tempo de geração de 26 minutos. Como a célula tem tempo para sintetizar cromossomos completos para cada célula-filha?
3. *Pseudomonas* tem um plasmídeo contendo o óperon *mer*, o qual inclui o gene para a redutase mercúrica. Essa enzima catalisa a redução do íon mercúrico Hg^{2+} para a forma não carregada do mercúrio, Hg^0. O Hg^{2+} é muito tóxico para as células; o Hg^0 não é.
   a. Na sua opinião, qual é o indutor para esse óperon?
   b. A proteína codificada por um dos genes *mer* liga-se ao Hg^{2+} no periplasma e o conduz para dentro da célula. Por que uma célula captaria uma toxina?
   c. Qual a importância do óperon *mer* para *Pseudomonas*?

Aplicações clínicas e avaliação

1. A ciprofloxacina, a eritromicina e o aciclovir são usados para tratar infecções microbianas. A ciprofloxacina inibe a DNA-girase. A eritromicina liga-se à frente do sítio A, na subunidade 50S de um ribossomo. O aciclovir é um análogo da guanina.
   a. Quais etapas na síntese proteica são inibidas por cada fármaco?
   b. Qual fármaco é mais efetivo contra bactérias? Por quê?
   c. Quais fármacos terão efeitos nas células hospedeiras? Por quê?
   d. Utilize o índice para identificar qual a doença para a qual o aciclovir é mais utilizado. Por que ele é mais eficiente do que a eritromicina no tratamento dessa doença?
2. O HIV, o vírus que causa a Aids, foi isolado de três indivíduos, e as sequências de aminoácidos do capsídeo viral foram determinadas. Das sequências de aminoácidos mostradas a seguir, dois vírus são mais estreitamento relacionados. Quais são eles? Como essas sequências de aminoácidos podem ser usadas para identificar a fonte de um vírus?

Paciente	Sequência de aminoácidos do capsídeo viral										
Asn	Gln	Tre	Ala	Ala	Ser	Lis	Asn	Ile	Asp	Ala	Leu
Asn	Leu	His	Ser	Asp	Lis	Ile	Asn	Ile	Ile	Leu	Leu
Asn	Gln	Tre	Ala	Asp	Ser	Ile	Val	Ile	Asp	Ala	Leu

3. O herpes-vírus humano 8 (HHV-8, de *human herpesvirus*-8) é comum em certas partes da África, do Oriente Médio e do Mediterrâneo, mas é raro fora desses lugares – a não ser em pacientes com Aids. Análises genéticas indicam que a amostra africana não está se alterando, ao passo que a amostra ocidental está acumulando alterações. Usando os fragmentos dos genomas do HHV-8 (mostrados a seguir) que codificam uma das proteínas virais, quais são as semelhanças entre esses dois vírus? Qual é o mecanismo responsável pelas alterações? Qual a doença causada pelo HHV-8?

Ocidental 3′-ATGGAGTTCTTCTGGACAAGA

Africana 3′-ATAAACTTTTTCTTGACAACG

Na clínica

O suspeito de um crime afirma que é inocente. Ele diz que suas roupas ficaram manchadas de sangue ao tentar ressuscitar a vítima. O padrão de manchas de sangue encontrado nas roupas pode ter surgido após o suspeito golpear a vítima, mas o padrão também é consistente com respingos de sangue do nariz e da boca da vítima após ser realizada uma RCP (reanimação cardiopulmonar). Como enfermeira(o) forense do departamento de polícia, você coleta um pedaço de tecido manchado de sangue do suspeito e outra amostra de sangue da cena do crime. Você solicita uma PCR para *estreptococos* de ambas as amostras. O ensaio é positivo para o tecido, mas negativo para o sangue encontrado na cena do crime.

Dica: leia sobre a técnica da reação em cadeia da polimerase na página 243. Como enfermeira(o), você está ciente de que os estreptococos são comumente encontrados no nariz e na boca – mas não no sangue – e que as bactérias não sobrevivem por muito tempo em superfícies ambientais.

9

Biotecnologia e tecnologia do DNA recombinante

Por milhares de anos, as pessoas têm consumido alimentos produzidos pela ação de microrganismos. Pão, chocolate e molho de soja são alguns dos exemplos mais conhecidos. Mas foi somente há pouco mais de 100 anos que os cientistas demonstraram que os microrganismos são responsáveis por esses produtos. Esse conhecimento abriu caminho para o uso de microrganismos na manufatura de outros produtos importantes. Desde a Primeira Guerra Mundial, os micróbios têm sido usados para produzir uma variedade de substâncias químicas, como o etanol, a acetona e o ácido cítrico. Desde a Segunda Guerra Mundial, os microrganismos têm sido cultivados em larga escala para produzir antibióticos. Mais recentemente, os micróbios e suas enzimas têm substituído uma variedade de processos químicos envolvidos na fabricação de produtos, como papel, tecidos e frutose. O uso de micróbios ou de suas enzimas, em vez de substâncias sintetizadas quimicamente, oferece várias vantagens: os micróbios podem usar matérias-primas baratas e abundantes, como o amido; podem trabalhar sob temperaturas e pressões normais, evitando, portanto, a necessidade de sistemas pressurizados caros e perigosos; e não produzem resíduos tóxicos e difíceis de serem tratados. Nos últimos 30 anos, a tecnologia do DNA recombinante tem sido adicionada ao rol de ferramentas usadas na fabricação de produtos.

Neste capítulo, você aprenderá sobre as ferramentas e as técnicas que são utilizadas para pesquisar e desenvolver um produto. Você também verá como a tecnologia do DNA recombinante é usada para investigar surtos de doenças infecciosas e fornecer evidências para tribunais de justiça em microbiologia forense. O Caso clínico ilustra a utilização da tecnologia do DNA recombinante na identificação do HIV (ver fotografia).

Vírus da imunodeficiência humana (HIV) brotando de uma célula hospedeira.

Introdução à biotecnologia

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

9-1 Comparar e diferenciar biotecnologia, modificação genética e tecnologia do DNA recombinante.

9-2 Identificar os papéis de um clone e de um vetor na produção de DNA recombinante.

Biotecnologia é o uso de microrganismos, células ou componentes celulares para fazer um produto. Os micróbios têm sido utilizados por anos na produção comercial de alimentos, vacinas, antibióticos e vitaminas. As bactérias também têm sido usadas na mineração para extrair elementos valiosos do minério (ver Figura 28.10, p. 805). Além disso, as células animais têm sido utilizadas na produção de vacinas virais desde a década de 1950. Até a década de 1980, os produtos fabricados por células vivas eram todos oriundos de células de ocorrência natural; o papel dos cientistas era encontrar a célula apropriada e desenvolver um método para o cultivo em larga escala.

Hoje, os microrganismos e as plantas estão sendo utilizados como "fábricas" para a produção de substâncias químicas que os organismos não produzem naturalmente. Isso é possível por meio da inserção, deleção, ou modificação de genes via **tecnologia do DNA recombinante** (**rDNA**, de *recombinant DNA*), a qual muitas vezes é chamada de *engenharia genética.* O desenvolvimento da tecnologia do rDNA está expandindo as aplicações práticas da biotecnologia para quase além da imaginação.

ASM: os genomas celulares podem ser manipulados a fim de se alterar a função celular.

Tecnologia do DNA recombinante

A recombinação do DNA ocorre naturalmente em micróbios (ver Capítulo 8). Nas décadas de 1970 e 1980, os cientistas desenvolveram técnicas artificiais para a produção de rDNA.

Um gene de um animal invertebrado, inclusive do ser humano, pode ser inserido no DNA de uma bactéria, ou um gene de um vírus pode ser inserido em uma levedura. Em muitos casos, pode-se fazer o receptor expressar o gene, que pode codificar um produto comercialmente útil. Assim, bactérias com genes que codificam para a insulina humana hoje estão sendo utilizadas para produzir insulina para o tratamento do diabetes, e uma vacina contra a hepatite B está sendo produzida em uma levedura portadora do gene que codifica parte do vírus causador da doença (a levedura produz uma proteína da superfície viral). Os cientistas esperam que essa abordagem se torne útil para a produção de vacinas contra outros agentes infecciosos, eliminando a necessidade de usar microrganismos completos, como nas vacinas convencionais.

As técnicas de rDNA também podem ser utilizadas para fazer milhares de cópias de uma mesma molécula de DNA – para *amplificar* DNA – gerando, assim, DNA suficiente para vários tipos de experimentos e análises. Essa técnica tem aplicação prática para a identificação de micróbios, como os vírus, que não crescem em cultura celular.

Visão geral da tecnologia do DNA recombinante

Uma visão geral sobre algumas das tecnologias utilizadas na produção de rDNA, em conjunto com algumas aplicações promissoras, é mostrada na **Figura 9.1**. Um **vetor** é uma molécula de DNA que transporta DNA exógeno para o interior de uma célula. (Leia mais sobre vetores na p. 242.) O gene de interesse é inserido no DNA do vetor *in vitro*. Na Figura 9.1, o vetor é um plasmídeo. A molécula de DNA escolhida como vetor deve ser autorreplicativa, como um plasmídeo ou um genoma viral. Esse vetor de DNA recombinante é introduzido em uma célula, como uma bactéria, por exemplo, onde ele pode se multiplicar. A célula contendo o vetor recombinante é, então, multiplicada em cultura para formar um **clone** de muitas células geneticamente idênticas, cada uma delas carreando uma cópia do vetor e, portanto, muitas cópias do gene de interesse. Por isso, os vetores de DNA com frequência são chamados de *vetores de clonagem de genes*, ou simplesmente *vetores de clonagem*. (Além de referir-se a uma cultura de células idênticas, o verbo derivado da palavra clone – clonar – também é utilizado rotineiramente para descrever todo o processo, como em "clonar um gene".)

A etapa final varia de acordo com os objetivos de interesse, se é o próprio gene ou o seu produto. A partir do clone de células, o pesquisador pode isolar ("selecionar") grandes quantidades do gene de interesse, que pode, então, ser utilizado para vários propósitos. O gene pode até mesmo ser inserido em outro vetor para a introdução em outro tipo de célula (vegetal ou animal). Alternativamente, se o gene de interesse é expresso (transcrito ou traduzido) no clone de células, seu produto proteico pode ser selecionado e utilizado para vários propósitos.

Caso clínico: não é um exame comum

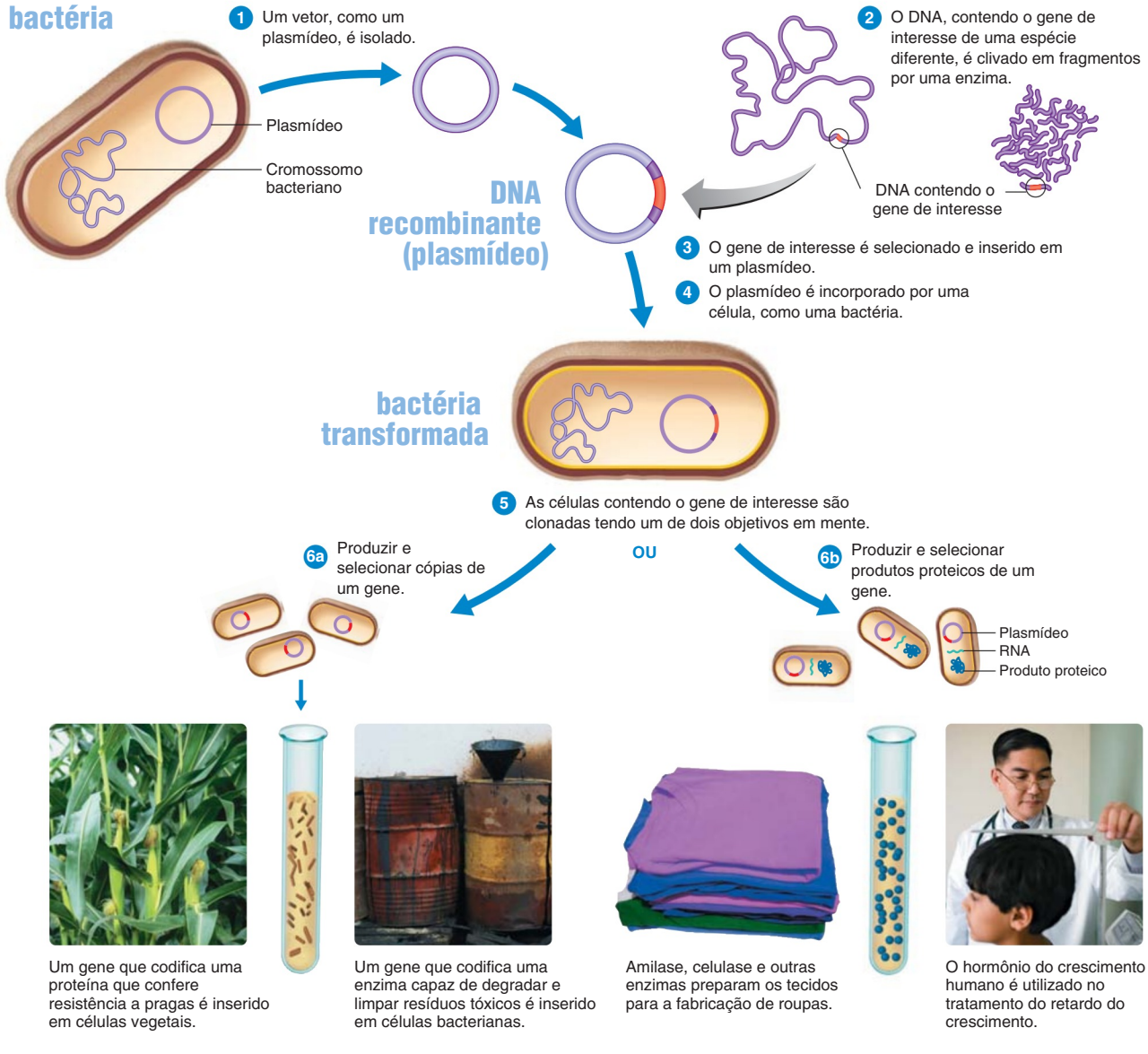
O Dr. B. está encerrando as atividades de sua clínica dentária após 20 anos. Há quatro anos, ele procurou o médico da família devido a uma exaustão debilitante. Pensava que havia contraído uma gripe da qual não conseguia se curar, além de apresentar suores noturnos. Seu médico solicitou, na época, uma infinidade de exames de sangue, mas apenas um foi positivo. O Dr. B. tinha HIV. Embora ele tenha iniciado imediatamente um regime de tratamento para o HIV, um ano mais tarde ele foi diagnosticado com Aids. Hoje, dois anos depois, o Dr. B. está muito doente e não consegue mais trabalhar.

O Dr. B. conversa com seus colaboradores sobre a situação e sugere que todos sejam testados para o HIV. Todos os funcionários do Dr. B., incluindo os higienistas, obtiveram resultados negativos. O Dr. B. também escreve uma carta aberta aos seus pacientes os informando de sua decisão de fechar a clínica e se justificando. Essa carta levou 400 de seus ex-pacientes a serem testados para o HIV, sete dos quais obtiveram resultados positivos para anticorpos contra o vírus.

Qual tipo de teste pode determinar se esses pacientes contraíram o HIV a partir do Dr. B.? Leia mais para descobrir.

FIGURA DE BASE 9.1

Um típico experimento de modificação genética



CONCEITOS-CHAVE

- Genes derivados de células de um determinado organismo podem ser inseridos e expressos em células de outro organismo.
- Células geneticamente modificadas podem ser utilizadas para produzir uma grande variedade de produtos e aplicações úteis.

As vantagens de se utilizar rDNA para a obtenção dessas proteínas é ilustrada por um dos sucessos recentes dessa tecnologia, a produção do hormônio de crescimento humano (hGH, de *human growth hormone*) em bactérias de *E. coli*. Alguns indivíduos não produzem quantidades adequadas de hGH, retardando o seu crescimento. No passado, o hGH era obtido de glândulas hipofisárias humanas em procedimentos de necropsia. (O hormônio do crescimento oriundo de outros animais não é eficiente em seres humanos.) Essa prática, além de dispendiosa, também era perigosa, pois em várias ocasiões doenças neurológicas eram transmitidas com o hormônio. O hGH produzido por *E. coli* geneticamente modificada é puro e de custo mais acessível. Técnicas de rDNA também resultam em uma produção mais rápida de hormônio, o que não é possível com os métodos tradicionais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Diferenciar biotecnologia e tecnologia do rDNA. **9-1**
- Em uma frase, descreva como um vetor e um clone são utilizados. **9-2**

Ferramentas da biotecnologia

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

9-3 Comparar seleção e mutação.

9-4 Definir *enzimas de restrição* e descrever como elas são utilizadas na produção de rDNA.

9-5 Listar as quatro propriedades dos vetores.

9-6 Descrever o uso dos plasmídeos e dos vetores virais.

9-7 Definir os passos da PCR e exemplificar o seu uso.

Os cientistas e os técnicos pesquisadores isolam bactérias e fungos a partir de ambientes naturais, como o solo e a água, para encontrar, ou *selecionar*, os organismos que produzem um produto desejado. O organismo selecionado pode ser submetido a mutações para produzir mais do produto ou um produto melhor.

Seleção

Na natureza, organismos com características que aumentem as chances de sobrevivência têm maior probabilidade de sobreviver e de se reproduzir do que as variantes que não possuem esses traços. Isso se chama *seleção natural*. Os seres humanos utilizam a **seleção artificial** para selecionar as raças de animais ou as linhagens de plantas desejáveis para serem cultivadas. Quando os microbiologistas aprenderam a isolar e cultivar os microrganismos em cultura pura, eles se tornaram capazes de selecionar somente aqueles que poderiam atingir o objetivo desejado, como produzir cerveja de forma mais eficiente ou um novo antibiótico. Mais de 2 mil linhagens de bactérias produtoras de antibióticos foram descobertas por meio de testes em bactérias no solo e seleção das linhagens que produzem antibióticos. O quadro no Capítulo 28, página 801, descreve como uma bactéria foi selecionada para converter um produto residual em um produto útil.

Mutação

As mutações são responsáveis por grande parte da diversidade da vida (ver Capítulo 8). Uma bactéria com uma mutação que confere resistência a um antibiótico sobreviverá e se reproduzirá na presença desse antibiótico. Biólogos trabalhando com micróbios produtores de antibióticos descobriram que poderiam criar novas linhagens se expusessem os microrganismos a agentes mutagênicos. Após a criação de mutações aleatórias no fungo produtor de penicilina, o *Penicillium*, pela exposição de culturas do fungo à radiação, a variante com maior rendimento entre os sobreviventes foi selecionada para uma nova exposição a um mutagênico. Utilizando mutações, os biólogos aumentam a quantidade de penicilina produzida pelo fungo em mais de mil vezes.

A triagem de cada mutante para detectar a produção de penicilina é um processo tedioso. A **mutagênese sítio-dirigida** é mais objetiva e pode ser utilizada para realizar uma alteração específica em um gene. Suponha que você tenha concluído que a alteração de um aminoácido na enzima que atua no detergente durante a lavagem de roupa na água fria a tornará mais eficiente. Utilizando o código genético (ver Figura 8.8, p. 211), você poderia, usando as técnicas descritas a seguir, produzir a sequência de DNA que codifica esse aminoácido e inseri-la no gene da enzima.

A ciência da genética molecular avançou a um nível tal que muitos procedimentos de clonagem rotineiros já são realizados utilizando materiais pré-preparados e seguindo protocolos muito similares a receitas de bolo. Os engenheiros genéticos possuem um repertório de métodos à disposição, que são utilizados de acordo com o objetivo final de cada experimento. A seguir, descreveremos algumas das mais importantes ferramentas e técnicas e, posteriormente, consideraremos algumas aplicações.

Enzimas de restrição

A tecnologia do DNA recombinante tem as suas raízes técnicas na descoberta das **enzimas de restrição**, uma classe especial de enzimas que clivam o DNA e que existem em muitas bactérias. As enzimas de restrição foram isoladas pela primeira vez em 1970, embora tenham sido observadas na natureza antes disso, quando foi descoberto que certos bacteriófagos tinham uma gama restrita de hospedeiros. Se esses fagos fossem utilizados para infectar outras bactérias que não suas hospedeiras habituais, eles teriam quase todo o seu DNA destruído pelas enzimas de restrição das novas bactérias hospedeiras. As enzimas de restrição protegem uma célula bacteriana pela hidrólise do DNA do fago. O DNA bacteriano é protegido da digestão porque a célula **metila** (acrescenta grupos metil a) algumas das citosinas do seu DNA. As formas purificadas dessas enzimas bacterianas são utilizadas atualmente em laboratórios.

O que é importante nas técnicas de rDNA é que uma enzima de restrição reconhece e cliva, ou *digere*, apenas uma sequência particular de bases nucleotídicas no DNA, e ela cliva essa sequência sempre da mesma maneira. As enzimas de restrição típicas utilizadas em experimentos de clonagem reconhecem sequências de quatro, seis ou oito bases. Centenas de enzimas de restrição são conhecidas, cada uma delas produzindo fragmentos de DNA que apresentam extremidades clivadas características. Algumas enzimas de restrição estão listadas na **Tabela 9.1**. Você pode observar que o nome das enzimas de restrição é determinado de acordo com a espécie bacteriana na qual ela é isolada. Algumas dessas enzimas (p. ex., *HaeIII*) clivam ambas as

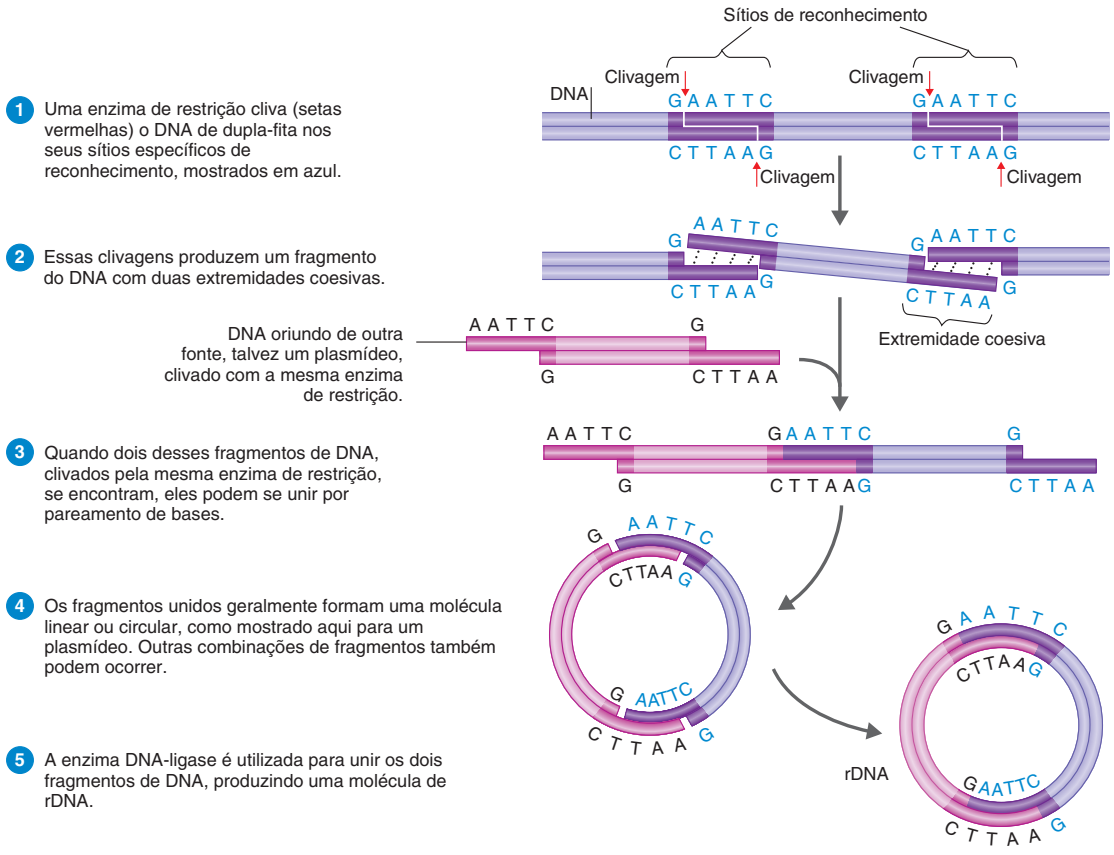


Figura 9.2 O papel de uma enzima de restrição na produção de rDNA.

P Por que as enzimas de restrição são utilizadas na produção de rDNA?

fitas do DNA em um mesmo ponto, produzindo **extremidades cegas**, e outras fazem cortes escalonados nas duas fitas – os cortes não são diretamente opostos um ao outro (**Figura 9.2**). Essas extremidades escalonadas, ou **extremidades coesivas**, são as mais utilizadas na tecnologia do rDNA, uma vez que podem unir duas peças diferentes de DNA, previamente cortadas pela mesma enzima. As extremidades coesivas do DNA se ligam umas às outras por complementaridade de bases.

Observe, na Figura 9.2, que as sequências nucleotídicas em negrito são as mesmas nas duas fitas, mas elas se estendem em direções opostas. As clivagens escalonadas geram segmentos curtos de DNA de fita simples nas extremidades dos fragmentos de DNA. Se dois fragmentos de DNA de diferentes origens forem produzidos pela ação da mesma enzima de restrição, ambos terão extremidades coesivas idênticas e poderão ser unidos (recombinados) *in vitro*. As extremidades coesivas se unem de modo espontâneo por ligação de hidrogênio (pareamento de bases). A enzima DNA-ligase é usada para unir covalentemente os arcabouços de diferentes fragmentos de DNA, produzindo moléculas de rDNA.

Tabela 9.1 Algumas enzimas de restrição utilizadas na tecnologia do rDNA

Enzima	Fonte bacteriana	Sequência reconhecida
*Bam*HI	*Bacillus amyloliquefaciens*	G↓G A T C C G C T A G↑G
*Eco*RI	*Escherichia coli*	G↓A A T T C C T T A A↑G
*Hae*III	*Haemophilus aegyptius*	G G↓C C C C↑G G
*Hind*III	*Haemophilus influenzae*	A↓A G C T T T T C G A↑A

Vetores

Vários tipos diferentes de moléculas de DNA podem ser utilizados como vetores, desde que elas apresentem determinadas propriedades. A propriedade mais importante é a autorreplicação; uma vez no interior de uma célula, o vetor deve ser capaz de se replicar. Qualquer molécula de DNA que for inserida no vetor, também será replicada nesse processo. Assim, os vetores funcionam como veículos para a replicação de sequências de DNA de interesse.

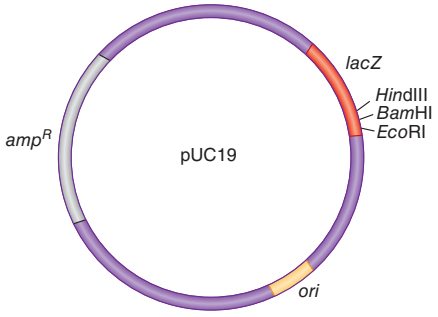


Figura 9.3 Um plasmídeo utilizado em clonagens. O pUC19 é um vetor plasmidial utilizado para clonagem na bactéria *E. coli*. Uma origem de replicação (*ori*) permite que o plasmídeo seja autorreplicativo. Dois genes, um codificando resistência contra o antibiótico ampicilina (amp^R) e um codificando a enzima β-galactosidase (*lacZ*), atuam como marcadores genéticos. DNA exógeno pode ser inserido nos sítios de clivagem para enzimas de restrição.

P O que é um vetor na tecnologia do rDNA?

Os vetores também precisam ser grandes o suficiente para serem manipulados fora da célula durante o processo de construção do rDNA. Os vetores menores são manipulados mais facilmente que moléculas de DNA maiores, que tendem a ser mais frágeis. A preservação é outra propriedade importante dos vetores. A forma circular das moléculas de DNA protege o DNA do vetor de uma eventual destruição pela célula receptora. Observe, na **Figura 9.3**, que o DNA de um plasmídeo é circular. Outro mecanismo de preservação ocorre quando o DNA de um vírus se insere rapidamente no cromossomo do hospedeiro (ver Capítulo 13, p. 372).

Quando é necessário recuperar células contendo o vetor, um marcador genético vetorial frequentemente facilita o processo de seleção. Os genes marcadores selecionáveis mais comuns são aqueles para a resistência a antibióticos ou para enzimas que realizam reações facilmente identificáveis.

Os plasmídeos são alguns dos principais vetores utilizados atualmente, particularmente variantes de plasmídeos com fatores R. O DNA de um plasmídeo pode ser clivado com as mesmas enzimas de restrição do DNA a ser clonado, de forma que todos os fragmentos de DNA apresentarão as mesmas extremidades coesivas. Quando os fragmentos são misturados, o DNA a ser clonado será inserido no plasmídeo (Figura 9.2). Observe que outras combinações de fragmentos também podem ocorrer, inclusive a recirculação do plasmídeo sem nenhum fragmento de DNA inserido.

Alguns plasmídeos são capazes de subsistir em várias espécies diferentes. Eles são chamados de **vetores de transferência** e podem ser utilizados para mover sequências de DNA clonadas de um organismo para outro, como entre células bacterianas, de leveduras e de mamíferos, ou entre células bacterianas, de fungos e de vegetais. Os vetores de transferência podem ser bastante úteis no processo de modificação genética de organismos multicelulares – por exemplo, quando genes de resistência a herbicidas são inseridos em vegetais.

Um tipo distinto de vetor é o DNA viral. Esse tipo de vetor consegue, normalmente, aceitar fragmentos de DNA exógenos muito maiores que o tamanho máximo aceito por plasmídeos. Após o DNA ter sido inserido no vetor viral, ele pode ser clonado nas células hospedeiras do vírus. A escolha de um vetor adequado depende de muitos fatores, inclusive do organismo que receberá o novo gene e do tamanho do DNA a ser clonado. Retrovírus, adenovírus e herpes-vírus estão sendo usados para inserir genes corretivos em células humanas que contenham genes defectivos. A terapia gênica será discutida na página 251.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como a mutação e a seleção são utilizadas na biotecnologia? **9-3**
- Qual a importância das enzimas de restrição na tecnologia do rDNA? **9-4**
- Quais critérios devem ser respeitados na escolha de um vetor? **9-5**
- Por que é utilizado um vetor na tecnologia do rDNA? **9-6**

Reação em cadeia da polimerase

A **reação em cadeia da polimerase** (**PCR**, de *polymerase chain reaction*) é uma técnica em que pequenas amostras de DNA podem ser rapidamente amplificadas, isto é, aumentadas em quantidades suficientes para que a análise seja feita.

Iniciando com somente um fragmento de DNA do tamanho de um gene, a PCR pode ser utilizada para produzir literalmente bilhões de cópias em poucas horas. O processo da PCR é mostrado na **Figura 9.4**.

Cada fita do DNA-alvo servirá como molde para a síntese do DNA. Acrescenta-se a esse DNA um suprimento de quatro nucleotídeos (para a montagem de um novo DNA) e a enzima para catalisar a síntese, a DNA-polimerase (ver Capítulo 8, p. 206). Fragmentos curtos de ácido nucleico, chamados de iniciadores, também são adicionados para auxiliar no início da reação. Os iniciadores são complementares às extremidades do DNA-alvo e irão se anelar aos fragmentos a serem amplificados. A polimerase, então, sintetiza novas fitas complementares. Depois de cada ciclo de síntese, o DNA é aquecido para converter todo o novo DNA em fitas simples. Cada fita de DNA recém-sintetizada funciona, por sua vez, como molde para novos DNAs.

Como resultado, o processo continua exponencialmente. Todos os reagentes necessários são adicionados a um tubo, o qual é colocado em um *termociclador.* O termociclador pode ser ajustado de acordo com a temperatura, tempo e número de ciclos desejados. O uso de um termociclador automatizado é possível devido à utilização de uma DNA-polimerase extraída de uma bactéria termofílica, como *Thermus aquaticus*; a enzima desses organismos pode sobreviver à fase de aquecimento sem ser destruída. Trinta ciclos, completados em apenas algumas horas, aumentarão a quantidade de DNA-alvo em mais de um bilhão de vezes.

O DNA amplificado pode ser visualizado por eletroforese em gel. No *PCR em tempo real*, ou *PCR quantitativo* (*qPCR*), o DNA recém-formado é marcado com um corante fluorescente, assim, os níveis de fluorescência podem ser mensurados após cada ciclo de PCR (por isso, a denominação *tempo real*). Outra modalidade da PCR, denominada PCR de *transcrição reversa*, utiliza RNA viral ou mRNA celular como molde. Nesse caso, a enzima transcriptase reversa sintetiza uma molécula de DNA a partir do RNA-molde, e a seguir o DNA é amplificado.

Observe que a PCR só pode ser usada para amplificar sequências específicas de DNA relativamente pequenas, como

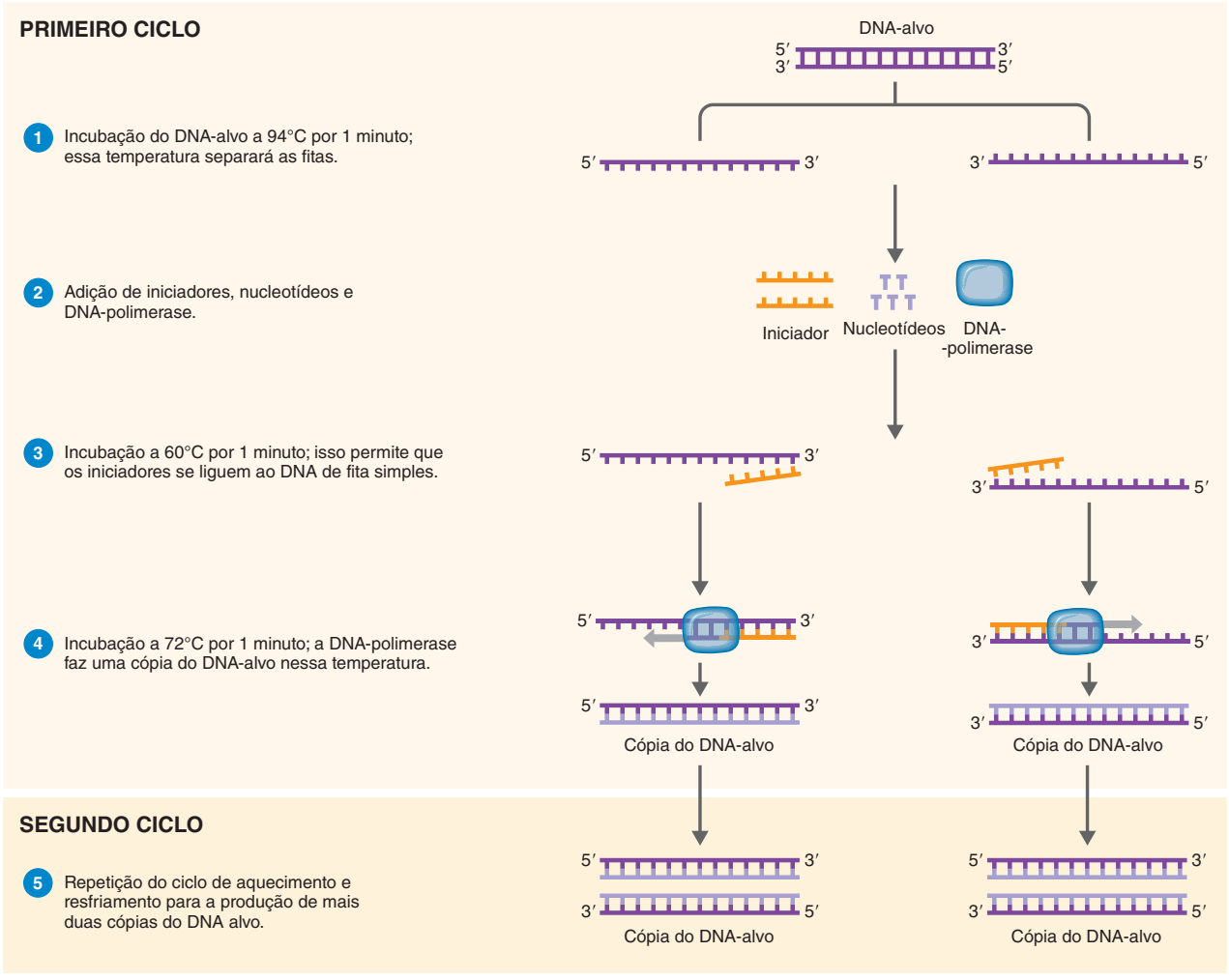


Figura 9.4 A reação em cadeia da polimerase. Os desoxinucleotídeos (dNTPs) pareiam-se com o DNA-alvo: adenina pareia-se com timina, e citosina pareia-se com guanina.

P Em que a transcrição *reversa* se difere desta figura?

determinado pela escolha dos iniciadores. A PCR não pode ser utilizada para amplificar um genoma inteiro.

A PCR pode ser utilizada em qualquer situação que requeira a amplificação do DNA. A técnica atualmente é uma importante ferramenta para o diagnóstico de agentes infecciosos, principalmente em situações onde esses agentes não são detectados por outras técnicas. O ensaio de qPCR possibilita uma identificação rápida de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos. Caso contrário, essa bactéria poderia levar até 6 semanas para ser cultivada, o que deixaria os pacientes sem tratamento por um período significativo de tempo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual a função de cada um dos seguintes fatores utilizados na PCR: iniciador, DNA-polimerase, 94°C? **9-7**

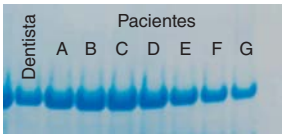
Técnicas de modificação genética

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **9-8** Descrever cinco maneiras de introduzir DNA em uma célula.
- **9-9** Descrever como uma biblioteca genômica é produzida.
- **9-10** Diferenciar cDNA de DNA sintético.
- **9-11** Explicar como cada um dos itens a seguir é utilizado para se localizar um clone: gene de resistência a antibióticos, sonda de DNA, produtos gênicos.
- **9-12** Listar uma vantagem de se modificar geneticamente cada um dos seguintes sistemas: *E. coli, Saccharomyces cerevisiae,* células de mamíferos, células vegetais.

Caso clínico

A transcrição reversa utilizando um iniciador direcionado para um gene do HIV pode ser utilizada na amplificação de DNA para análise. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) entrevista os sete ex-pacientes para determinar se o histórico de cada um deles demonstra qualquer fator de risco adicional para a infecção pelo HIV. Em cinco dos sete ex-pacientes não foram identificados fatores de risco para a infecção pelo HIV, além de terem sido submetidos a procedimentos invasivos realizados pelo Dr. B. O CDC realiza, em seguida, um PCR de transcrição reversa utilizando uma amostra de DNA extraída de linfócitos do sangue periférico do DR. B. e dos sete pacientes HIV-positivos (ver figura).



O que pode ser concluído da amplificação por PCR mostrada na figura?

239 245 248 250 253

Inserção de DNA exógeno nas células

Os métodos para a produção de rDNA exigem que as moléculas de DNA sejam manipuladas fora da célula e depois sejam reintroduzidas em células vivas. Existem várias maneiras de se introduzir DNA em células. O método de escolha geralmente é determinado pelo tipo de vetor e da célula hospedeira que está sendo utilizado.

Na natureza, os plasmídeos geralmente são transferidos entre micróbios de parentesco próximo por contato célula a célula, como na conjugação. Para se modificar uma célula, um plasmídeo precisa ser inserido nela por um mecanismo chamado de **transformação**, processo durante o qual as células podem incorporar DNA do meio circundante (ver Capítulo 8, p. 226). Muitos tipos celulares, incluindo células de *E. coli*, de levedura ou de mamíferos, não são transformados naturalmente; entretanto, tratamentos químicos simples podem tornar esses tipos celulares *competentes*, ou seja, capazes de captar DNA externo. Para *E. coli*, o procedimento para produzir células competentes é a incubação celular em uma solução de cloreto de cálcio por um período breve. Após esse tratamento, as células, já competentes, são misturadas com o DNA clonado e submetidas a um choque térmico moderado. Algumas dessas células captarão o DNA.

Existem outros meios para transferir DNA para o interior das células. Um processo chamado de **eletroporação** utiliza uma corrente elétrica para formar poros microscópicos nas membranas celulares; o DNA entra nas células através desses poros. A eletroporação é, em geral, aplicável a todas as células; aquelas que apresentam parede celular com frequência precisam ser convertidas inicialmente em protoplasto. Os **protoplastos** são produzidos pela remoção enzimática da parede celular, permitindo, assim, um acesso mais direto à membrana plasmática.

O processo de **fusão do protoplasto** também se utiliza das propriedades dos protoplastos. Os protoplastos em solução fundem-se com uma frequência baixa, porém significativa; a adição de polietileno glicol aumenta a frequência de fusão (**Figura 9.5**). Na nova célula híbrida, o DNA derivado das duas células "parentais" pode sofrer recombinação natural. Esse método é especialmente importante na manipulação genética de células vegetais e de algas.

Um método excelente para se introduzir DNA exógeno em células vegetais consiste, literalmente, no disparo direto do DNA através das espessas paredes de celulose utilizando uma pistola gênica (**Figura 9.6**). As partículas microscópicas de tungstênio ou ouro são cobertas com DNA e arremessadas por uma explosão de hélio através das paredes das células vegetais. Algumas das células expressam o DNA introduzido como se ele fosse delas próprias.

O DNA pode ser introduzido diretamente em uma célula animal por **microinjeção**. Essa técnica requer o uso de uma micropipeta de vidro com o diâmetro muito menor que a célula. A micropipeta perfura a membrana plasmática e, assim, o DNA pode ser injetado através dela (**Figura 9.7**).

Portanto, existe uma enorme variedade de enzimas de restrição, vetores e métodos de inserção de DNA em células. Contudo, o DNA exógeno apenas sobreviverá se estiver presente em

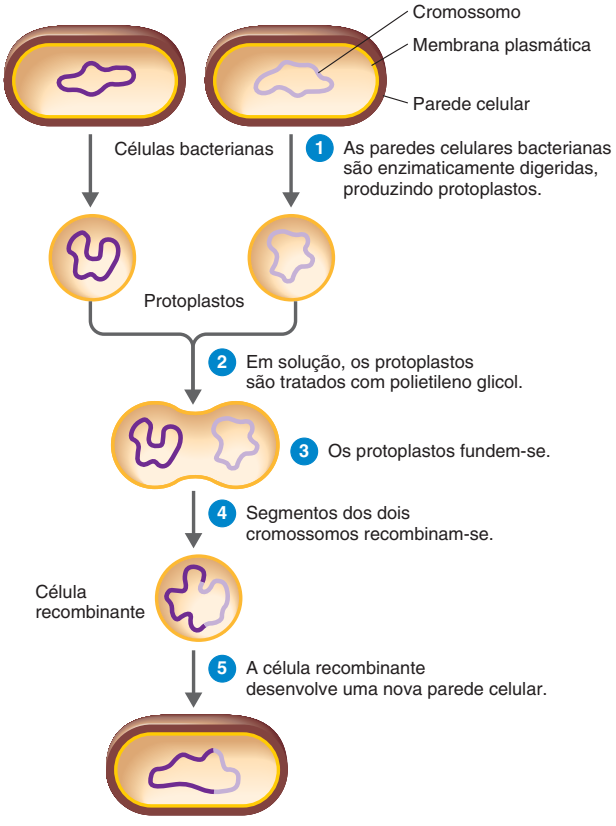


Figura 9.5 Fusão de protoplastos. A remoção da parede celular deixa em exposição apenas as delicadas membranas plasmáticas, que se fundirão, permitindo a troca de DNA.

P O que é um protoplasto?

Figura 9.6 Pistola gênica, que pode ser utilizada para inserir "projéteis" revestidos de DNA em uma célula.

P Cite outros quatro métodos de inserir DNA em uma célula.

um vetor autorreplicativo ou se for incorporado em um dos cromossomos celulares por recombinação.

Obtenção do DNA

Vimos como os genes podem ser clonados em vetores com a utilização de enzimas de restrição e como eles podem ser transformados ou transferidos para vários tipos celulares. Mas como os biólogos obtêm os genes em que estão interessados? Existem duas fontes principais: (1) bibliotecas genômicas contendo cópias naturais ou cópias de cDNA dos genes produzidos a partir do mRNA e (2) DNA sintético.

Bibliotecas genômicas

O isolamento de genes específicos na forma de fragmentos individuais de DNA quase nunca é um processo prático. Por isso, os pesquisadores interessados em genes de um determinado organismo começam pela extração do DNA do organismo, que pode ser obtido de células de plantas, animais ou micróbios, por meio da lise celular e da precipitação do DNA. Esse processo resulta em uma "massa" de DNA que inclui o genoma completo do organismo. Após o DNA ser digerido pelas enzimas de restrição, os fragmentos de restrição são ligados em vetores plasmidiais ou fágicos, e os vetores recombinantes são introduzidos na célula bacteriana. O objetivo é produzir uma coleção de clones grande o suficiente para assegurar a existência de pelo menos um clone para cada gene do organismo. Essa coleção de clones contendo diferentes fragmentos de DNA é chamada de **biblioteca genômica**; cada "livro" é uma linhagem bacteriana ou fágica que contém um fragmento do genoma (**Figura 9.8**). Essas bibliotecas são essenciais para a manutenção e a recuperação de clones de DNA; elas podem até mesmo ser adquiridas comercialmente.

A clonagem de genes de organismos eucarióticos apresenta um problema específico. Genes de células eucarióticas geralmente contêm **éxons**, segmentos de DNA que codificam proteínas, e **íntrons**, segmentos intermediários de DNA que não codificam proteínas. Quando o transcrito de RNA de um gene como esse é convertido em mRNA, os íntrons são removidos (ver Figura 8.11, p. 214). Para a clonagem de genes de células

Figura 9.7 Microinjeção de DNA exógeno em um óvulo. Inicialmente, o óvulo é imobilizado com o auxílio de uma pipeta de extremidade rombuda, aplicando uma leve sucção (à direita). Várias centenas de cópias do gene de interesse são, então, injetadas no núcleo da célula através de uma micropipeta de extremidade minúscula (à esquerda).

P Por que a microinjeção não é uma prática utilizada em células bacterianas e fúngicas?

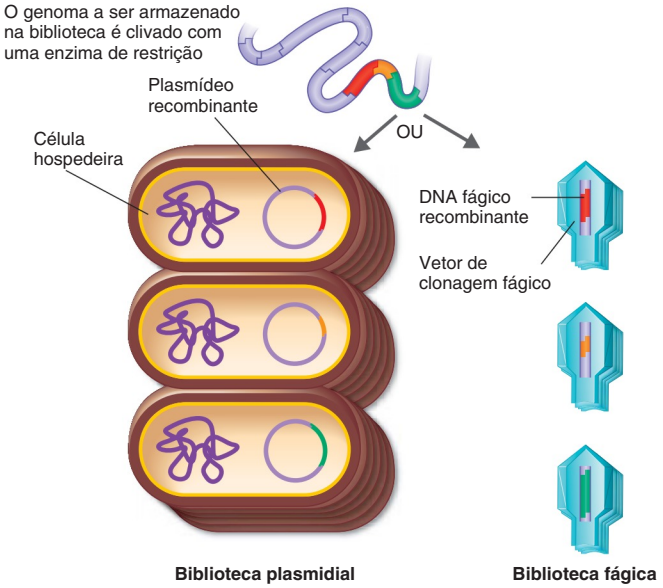


Figura 9.8 Bibliotecas genômicas. Cada fragmento de DNA, contendo um gene, é carregado por um vetor, que pode ser um plasmídeo no interior de uma célula bacteriana ou um fago.

P Diferencie um fragmento de restrição de um gene.

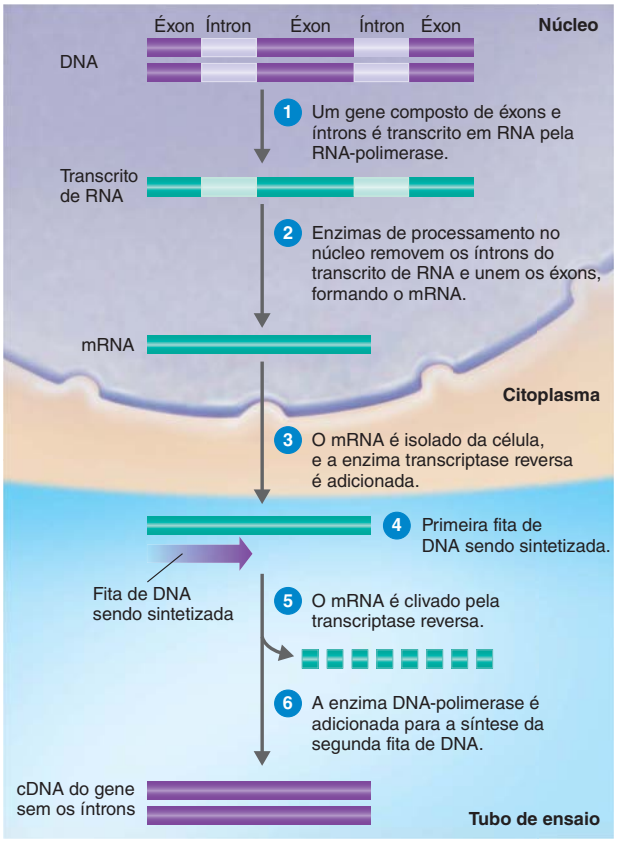


Figura 9.9 Produzindo DNA complementar (cDNA) para um gene eucariótico. A transcriptase reversa catalisa a síntese de DNA de dupla-fita a partir de um molde de RNA.

P Qual a diferença entre a transcriptase reversa e a DNA-polimerase?

eucarióticas, é desejável a utilização de uma versão do gene que não apresente íntrons, uma vez que os genes que os apresentam podem ser muito grandes para serem facilmente manipulados. Além disso, se esse gene for inserido em uma célula bacteriana, a bactéria, em geral, não será capaz de remover os íntrons do transcrito de RNA. Portanto, a bactéria não será capaz de produzir o produto proteico correto. No entanto, um gene artificial que possua apenas éxons pode ser produzido utilizando-se uma enzima, chamada de **transcriptase reversa**, para sintetizar **DNA complementar** (**cDNA**) a partir de um molde de mRNA (**Figura 9.9**). Essa síntese é o inverso do processo de transcrição normal de DNA para RNA. Uma cópia de DNA é produzida a partir do mRNA pela transcriptase reversa. A seguir, o mRNA é eliminado por digestão enzimática. A DNA-polimerase sintetiza, então, uma fita de DNA complementar, criando um fragmento de DNA de dupla-fita que contém a informação do mRNA. As moléculas de cDNA produzidas a partir de uma mistura de todos os mRNAs de um tecido ou tipo celular podem, então, ser clonadas para formar uma biblioteca de cDNA.

O método do cDNA é o mais comum para a obtenção de genes eucarióticos. Uma das dificuldades desse método é que moléculas de mRNA muito longas podem não ter sua transcrição reversa em DNA completa; a transcrição reversa muitas vezes é abortada, formando apenas partes do gene desejado.

DNA sintético

Sob determinadas circunstâncias, os genes podem ser produzidos *in vitro* com o auxílio de máquinas de síntese de DNA (**Figura 9.10**). Um teclado da máquina é utilizado para inserir a sequência de nucleotídeos desejada, de maneira similar à entrada de letras em um processador de textos para a composição de uma frase. Um microprocessador controla a síntese do DNA a partir do suprimento de nucleotídeos armazenados e dos demais reagentes necessários. Uma cadeia de aproximadamente 200 nucleotídeos pode ser sintetizada com esse método. A menos que o gene seja muito pequeno, várias cadeias serão sintetizadas separadamente e unidas para formar um gene completo.

Obviamente, a dificuldade dessa abordagem é que a sequência do gene deve ser conhecida antes de ser sintetizada. Se o gene ainda não tiver sido isolado, então a única maneira de se predizer a sequência de DNA é conhecendo a sequência de aminoácidos do produto proteico do gene. Se essa sequência de aminoácidos é conhecida, pode-se, em princípio, voltar-se no código genético para se obter a sequência do DNA. Infelizmente, a degeneração do código genético impede uma determinação livre de ambiguidades; assim, se a proteína contém uma leucina, por exemplo, qual dos seis códons existentes para esse aminoácido estaria presente no gene?

Por essas razões, é rara a clonagem de um gene a partir da síntese direta, embora alguns produtos comerciais, como a insulina, o interferon e a somatostatina, sejam produzidos a partir de genes sintetizados quimicamente. Os sítios de restrição desejados são adicionados aos genes sintéticos, de modo que os ge-

Figura 9.10 Uma máquina de síntese de DNA. Sequências curtas de DNA podem ser sintetizadas por aparelhos como este.

P Quais as desvantagens de se utilizar uma máquina de síntese de DNA?

Caso clínico

Os iniciadores amplificam todas as oito amostras e confirmam que o Dr. B. e sete de seus ex-pacientes estão todos infectados pelo HIV. Em seguida, o CDC faz o sequenciamento do DNA amplificado e o compara a uma amostra de HIV isolada de Cleveland (controle local) e a um isolado do Haiti (caso isolado). Uma parte do material genético obtido (5′-3′) é mostrado abaixo.

Paciente A	GCTTG	GGCTG	GCGCT	GAAGT	GAGA
Paciente B	GCTAT	TGCTG	GCGCT	GAATT	GCAC
Paciente C	GCCAT	AGCTG	GCGCA	GAAGT	GCAC
Paciente D	GCTAT	TGGCG	TGGCT	GACAG	AGAA
Paciente E	GCACC	TGCTG	GCGCT	GAAGT	GAAA
Paciente F	CAGAT	TGTGT	TGATT	GAACC	TCAC
Paciente G	GCTAT	TGCTG	GCGCT	GAAGT	GAAA
Dentista	GCTAT	TGCTG	GCGCT	GAAGT	GCAC
Controle local	CAGAC	TACTG	CTAGG	AAAAA	TATT
Caso isolado	GAAGA	CGAAA	GGACT	GCTAT	TCAG

Qual a porcentagem de semelhança entre os vírus?

239 245 **248** 250 253

nes possam ser inseridos em vetores plasmidiais e clonados em *E. coli*. O DNA sintético tem um papel muito mais importante em processos de seleção, como veremos a seguir.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Compare as cinco maneiras de se inserir DNA em uma célula. **9-8**
- Qual o propósito de se produzir uma biblioteca genômica? **9-9**
- Por que não existe cDNA sintético? **9-10**

Selecionando um clone

Na clonagem, é necessário selecionar aquela célula particular que contenha o gene de interesse específico. Isso é difícil de executar, pois entre um milhão de células, apenas algumas poderiam conter o gene desejado. Analisaremos um processo típico conhecido como *seleção branca-azul*, nome derivado da cor das colônias bacterianas formadas no final do processo de seleção.

O vetor plasmidial utilizado contém um gene (amp^R) que codifica a resistência ao antibiótico penicilina. A bactéria hospedeira não será capaz de crescer no meio de teste, o qual contém ampicilina, a menos que o vetor tenha transferido o gene de resistência ao antibiótico. O vetor plasmidial também contém um segundo gene, o qual codifica a enzima β-galactosidase (*lacZ*). Observe, na Figura 9.3, que existem diversos sítios de *lacZ* que podem ser clivados pelas enzimas de restrição.

No processo de seleção branca-azul, mostrado na **Figura 9.11**, uma biblioteca de bactérias é cultivada em um meio chamado de X-gal. O meio X-gal contém, além dos elementos necessários para sustentar o crescimento bacteriano normal, dois componentes essenciais. Um é o antibiótico ampicilina, que impede a multiplicação de qualquer bactéria que não tenha recebido o gene de resistência à ampicilina do plasmídeo. O outro, denominado X-gal, é um substrato para a enzima β-galactosidase.

Apenas as bactérias que captaram o plasmídeo crescerão, uma vez que elas se tornaram resistentes à ampicilina. As bactérias que incorporaram o plasmídeo recombinante – no qual o gene de interesse foi inserido no gene *lacZ* – não realizarão a hidrólise da lactose e produzirão colônias brancas. Se a bactéria recebeu o plasmídeo original, contendo o gene *lacZ* intacto, as células irão hidrolisar X-gal para produzir um composto azul; a colônia será azul.

O que resta para ser feito pode ainda ser difícil. O processo selecionou colônias brancas que sabidamente contêm DNA exógeno, mas ainda não se sabe se o DNA exógeno é o fragmento desejado. É necessário um segundo processo para identificar essas bactérias. Se o DNA exógeno contido no plasmídeo codificar

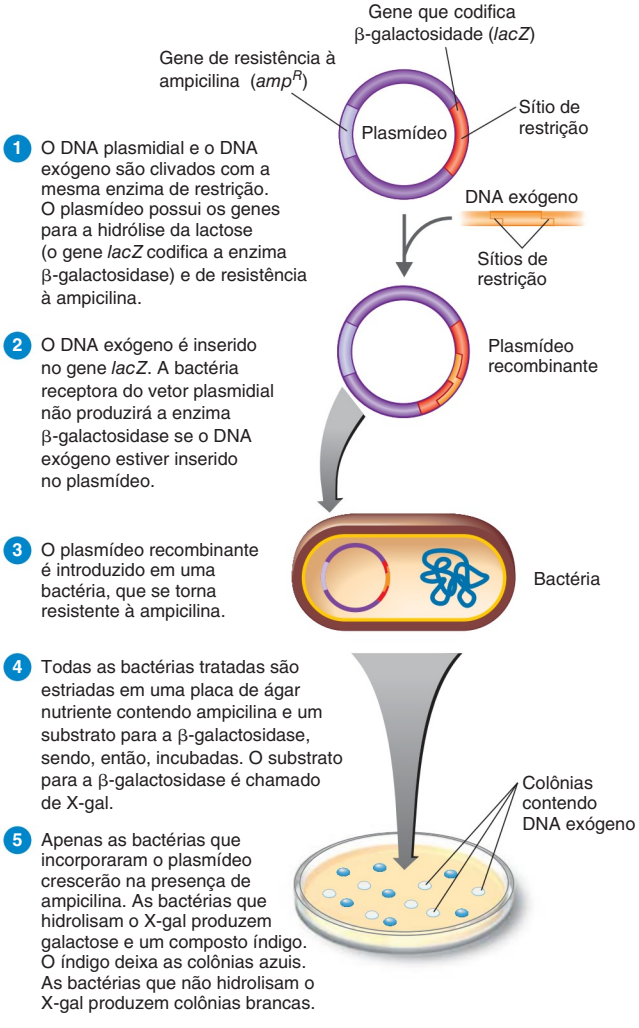


Figura 9.11 Seleção branca-azul, um método de seleção de bactérias recombinantes.

P Por que algumas colônias são azuis e outras brancas?

um produto identificável, é necessário apenas cultivar o isolado bacteriano e testá-lo. Entretanto, em alguns casos, o próprio gene deve ser identificado na bactéria hospedeira.

A **hibridização de colônias** é o método comum para a identificação de células portadoras de um gene clonado específico. Nesse método, devem ser sintetizadas **sondas de DNA**, que são segmentos curtos de DNA de fita simples complementares ao gene desejado. Se uma sonda de DNA encontrar uma sequência complementar, ela aderirá ao gene-alvo. A sonda de DNA é marcada com uma enzima ou corante fluorescente para que sua presença possa ser detectada. Um típico experimento de hibridização de colônias é mostrado na **Figura 9.12**. Um arranjo de sonda de DNA posicionadas em um *chip* pode ser usado para identificar patógenos (ver Figura 10.17, p. 283).

Produzindo um produto gênico

Acabamos de aprender como identificar células que carreiam um gene em particular. Os produtos gênicos são frequentemente os objetivos das modificações genéticas. A maioria dos trabalhos iniciais com engenharia genética utilizou *E. coli* para sintetizar produtos gênicos. *E. coli* é facilmente cultivável, e os pesquisadores estão bastante familiarizados com a bactéria e suas características genéticas. Por exemplo, alguns promotores passíveis de indução, como o do óperon *lac*, foram clonados, o que permite que genes também clonados sejam ligados a eles. A síntese de grandes quantidades do produto do gene clonado pode, então, ser determinada pela adição de um indutor. Esse método foi utilizado para produzir interferon gama em *E. coli* (**Figura 9.13**). Entretanto, *E. coli* apresenta várias desvantagens. Como outras bactérias gram-negativas, ela produz endotoxinas como parte da camada externa de sua parede celular. Como essas endotoxinas causam febre e choque em mamíferos, a presença acidental desses compostos em produtos destinados ao consumo humano seria um problema grave.

Outra desvantagem de *E. coli* é que essa bactéria normalmente não secreta os produtos proteicos. Para a obtenção de um produto, as células devem ser rompidas e a proteína em questão deve ser purificada da "sopa" de componentes celulares resultantes. A recuperação de um produto de uma mistura como essa é dispendiosa quando feita em escala industrial. É mais econômico utilizar um organismo que secreta o produto, de forma que ele possa ser continuamente recuperado do meio de crescimento. Uma opção é a ligação do produto a uma proteína de *E. coli* naturalmente secretada pela bactéria. Contudo, as bactérias gram-positivas, como *Bacillus subtilis*, têm uma probabilidade maior de secretar seus produtos e, por isso, com frequência são preferíveis para a utilização industrial.

Outro microrganismo que vem sendo utilizado como veículo para a expressão de rDNA é a levedura de pão, *Saccharomyces cerevisiae*. Seu genoma é cerca de quatro vezes maior que o de *E. coli* e provavelmente seja o genoma eucariótico mais bem conhecido. As leveduras podem carrear plasmídeos, os quais são facilmente transferíveis para células de leveduras cujas paredes celulares tenham sido removidas. Como células

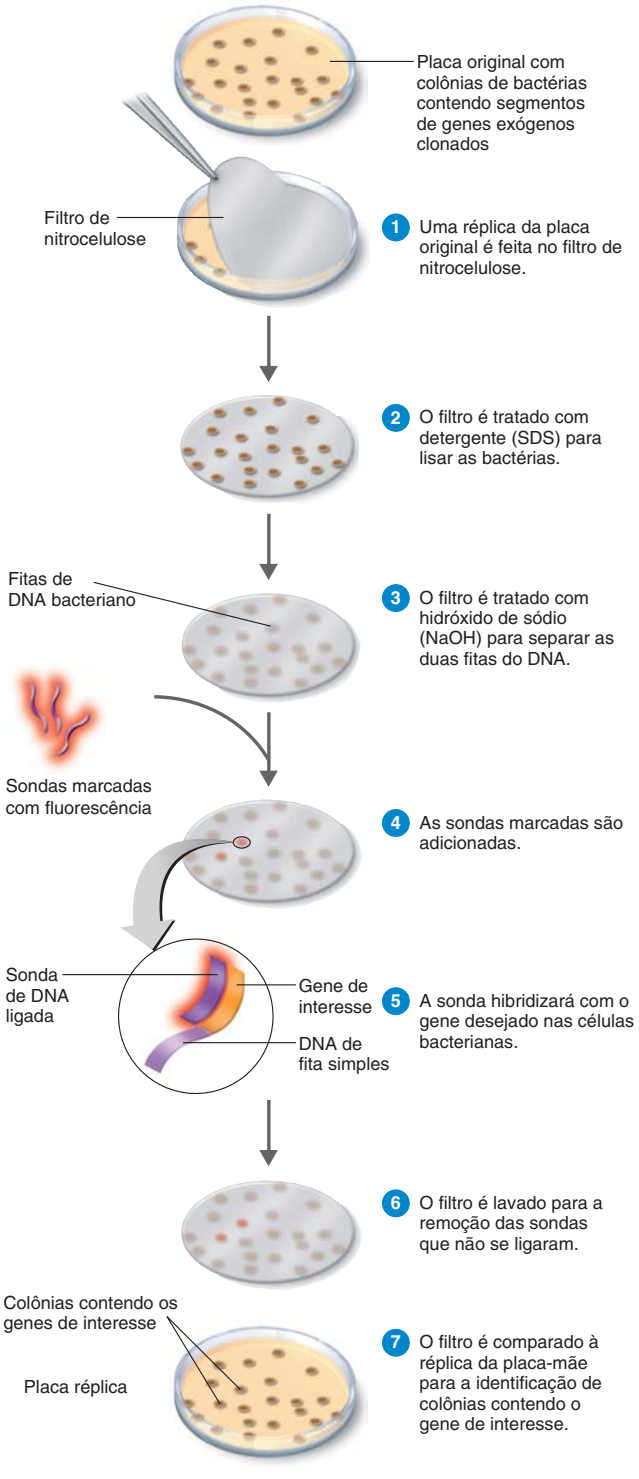


Figura 9.12 Hibridização de colônias: utilizando uma sonda de DNA para identificar um gene de interesse clonado.

P O que é uma sonda de DNA?

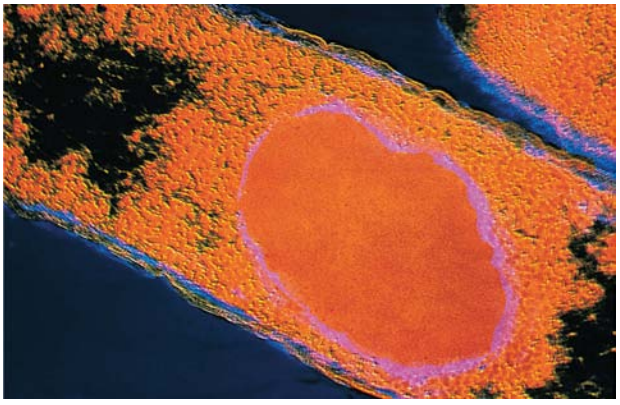


Figura 9.13 ***E. coli* geneticamente modificada produzindo interferon gama, uma proteína humana que promove uma resposta imune.** O produto, visível aqui como uma substância de cor alaranjada, pode ser liberado pela lise da célula.

P Cite uma vantagem da utilização de *E. coli* na engenharia genética? E uma desvantagem?

eucarióticas, as leveduras podem ter mais sucesso na expressão de genes eucarióticos exógenos do que as bactérias. Além disso, as leveduras têm uma probabilidade maior de secretarem continuamente o produto. Devido a todos esses fatores, as leveduras tornaram-se os organismos eucarióticos de escolha na biotecnologia.

As células de mamíferos em cultura, inclusive as humanas, podem, assim como as bactérias, ser utilizadas em engenharia genética para a produção de proteínas. Os cientistas desenvolveram métodos eficientes para a manutenção de certas células de mamíferos em cultura como hospedeiras para a multiplicação de vírus (ver Capítulo 13, p. 367). As células de mamíferos geralmente são as mais adequadas para a produção de proteínas de uso médico, uma vez que elas secretam seus produtos e apresentam baixo risco de produção de toxinas ou alérgenos. Muitas vezes, a utilização de células de mamíferos para a obtenção de produtos de genes exógenos em uma escala industrial exige uma etapa preliminar, a clonagem do gene em uma bactéria. Considere o exemplo do fator estimulador de colônia (CSF, de *colony-stimulating factor*). O CSF é uma proteína produzida naturalmente em quantidades reduzidas pelos leucócitos. Ele é valioso porque estimula a multiplicação de certas células que protegem contra infecções. Para a produção industrial de grandes quantidades de CSF, o gene é primeiramente inserido em um plasmídeo. São utilizadas bactérias para a produção de múltiplas cópias do plasmídeo (ver Figura 9.1), e os plasmídeos recombinantes resultantes são inseridos em células de mamíferos, que são cultivadas em frascos.

As células vegetais também podem ser multiplicadas em cultura, modificadas por técnicas de rDNA e, em seguida, utilizadas para a geração de plantas geneticamente modificadas. Essas plantas podem ser úteis como fontes de produtos valiosos, como os alcaloides vegetais (p. ex., o anestésico codeína), os isoprenoides que são à base da borracha sintética e a melanina (o pigmento da pele animal), para a utilização em filtros solares. Plantas geneticamente modificadas apresentam muitas vantagens para a produção de agentes terapêuticos humanos, incluindo vacinas e anticorpos. As vantagens incluem produção agrícola em larga escala e de baixo custo, além de um baixo risco de contaminação do produto de interesse por patógenos de mamíferos ou por genes que causam câncer. O desenvolvimento de plantas geneticamente modificadas com frequência requer o uso de uma bactéria. Retornaremos ao tópico de plantas geneticamente modificadas adiante, neste capítulo (p. 256).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como os clones recombinantes são identificados? **9-11**
- Quais tipos de células são utilizados para a clonagem de rDNA? **9-12**

Aplicações da tecnologia do DNA recombinante

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

9-13 Listar pelo menos cinco aplicações da tecnologia do DNA recombinante.

9-14 Definir RNAi.

9-15 Discutir a importância dos projetos genoma.

9-16 Definir os seguintes termos: *sequenciamento aleatório por shotgun, bioinformática, proteômica.*

9-17 Esquematizar a metodologia do *Southern blotting* e fornecer uma aplicação desta técnica.

9-18 Esquematizar a metodologia do *fingerprinting* de DNA e fornecer uma aplicação desta técnica.

9-19 Esquematizar a engenharia genética com *Agrobacterium.*

Descrevemos a sequência completa de eventos na clonagem de um gene. Como indicado anteriormente, esses genes clonados podem ser utilizados de diferentes maneiras. Uma delas é a pro-

Caso clínico

As sequências obtidas do Dr. B. e dos pacientes A, B, C, E e G compartilham 87,5% da sequência nucleotídica, o que é comparável às similaridades relatadas para infecções relacionadas conhecidas.

Identifique os aminoácidos codificados pelo DNA viral. Os dados que você obteve alteram a porcentagem de similaridade? (Dica: ver Figura 8.8, p. 211.)

dução de substâncias benéficas de modo mais eficiente e mais barato (ver quadro no Capítulo 1, p. 3). Outra maneira é a obtenção de informação do DNA clonado, o que é útil para a pesquisa básica, para aplicações médicas ou forenses. Uma terceira é a utilização de genes clonados para a alteração de características de células ou organismos. O quadro no Capítulo 27, página 783, descreve o uso de células recombinantes para a detecção de poluentes.

Aplicações terapêuticas

O hormônio insulina, uma pequena proteína produzida pelo pâncreas, que controla a absorção de glicose do sangue, é um produto farmacêutico extremamente valioso. Por muitos anos, diabéticos dependentes de insulina controlavam sua enfermidade com injeções de insulina obtida do pâncreas de animais abatidos. A obtenção desse hormônio é um processo caro e, além disso, a insulina de animais não é tão eficaz quanto a humana.

Devido ao alto valor da insulina humana e ao pequeno tamanho da proteína, a produção de insulina humana com a ajuda de técnicas de rDNA foi um dos primeiros objetivos da indústria farmacêutica. Para se produzir o hormônio, foram construídos, inicialmente, genes sintéticos para cada uma das duas cadeias polipeptídicas curtas que compõem a molécula de insulina. O pequeno tamanho dessas cadeias – com apenas 21 ou 30 aminoácidos de extensão – tornou possível o uso de genes sintéticos. Seguindo o procedimento descrito anteriormente (p. 245), cada um dos dois genes sintéticos foi inserido em um vetor plasmidial e ligado à extremidade de um gene codificando a enzima bacteriana β-galactosidase, de modo que o polipeptídeo da insulina era coproduzido com a enzima. Foram utilizadas duas culturas bacterianas diferentes de *E. coli*, cada uma produzindo uma das cadeias polipeptídicas da insulina. Os polipeptídeos eram, então, recuperados da bactéria, separados da β-galactosidase e unidos quimicamente para produzir a insulina humana. Essa conquista foi um dos primeiros sucessos comerciais da tecnologia do DNA recombinante, e ilustra vários dos princípios e das metodologias discutidos neste capítulo.

Outro hormônio humano que hoje está sendo produzido comercialmente através da modificação genética de *E. coli* é a somatostatina. Em outras épocas, eram necessários 500 mil cérebros de ovelha para a produção de 5 mg de somatostatina animal para utilização experimental. Em contrapartida, hoje apenas 8 L de uma cultura de bactérias geneticamente modificadas são necessários para a obtenção de uma quantidade equivalente do hormônio humano.

As **vacinas de subunidades**, que consistem apenas em parte de uma proteína de um patógeno, estão sendo produzidas por leveduras modificadas por engenharia genética. As vacinas de subunidades têm sido produzidas para várias doenças, em especial, a hepatite B. Uma das vantagens de se utilizar uma vacina de subunidade é que não existe a possibilidade de a vacina provocar uma infecção. A proteína é obtida de células geneticamente modificadas e purificada para a utilização como vacina. Vírus animais, como o vírus vaccínia, podem ser modificados geneticamente para carrear um gene da proteína de superfície de outro micróbio. Quando injetado, o vírus age como vacina contra esse outro microrganismo.

Vacinas de DNA geralmente são plasmídeos circulares que têm um gene codificador de uma proteína viral, que se encontra sob o controle transcricional de uma região promotora passível de ativação em células humanas. Esses plasmídeos são, então, clonados em bactérias. Vários testes de vacinas contra HIV, gripe, hepatite, dengue, câncer de mama e malária estão sendo conduzidos. As vacinas serão discutidas em mais detalhes no Capítulo 18 (p. 493). A **Tabela 9.2** lista outros produtos importantes obtidos por rDNA aplicados na terapia médica.

A importância da tecnologia do rDNA para a pesquisa médica é enorme e não pode ser enfatizada o suficiente. O sangue artificial utilizado em transfusões pode atualmente ser preparado com hemoglobina humana produzida em suínos geneticamente modificados. As ovelhas também têm sido geneticamente modificadas para a produção de diversos fármacos em seu leite. Essa metodologia não apresenta nenhum efeito aparente sobre as ovelhas, que, por sua vez, fornecem uma fonte imediata de matéria-prima para a obtenção de produtos que não requerem o sacrifício do animal.

A **terapia gênica** pode, eventualmente, promover a cura de algumas doenças genéticas. Já é possível imaginar a remoção de algumas células de um indivíduo e a sua transformação com um gene normal, de modo a substituir um gene defeituoso ou mutado. Quando essas células fossem devolvidas ao indivíduo, elas poderiam funcionar normalmente. Por exemplo, a terapia gênica tem sido utilizada no tratamento da hemofilia B e de imunodeficiências graves combinadas. Os adenovírus e os retrovírus são os vetores gênicos utilizados com mais frequência, entretanto, alguns pesquisadores estão trabalhando com vetores plasmidiais. Um retrovírus atenuado foi utilizado como vetor quando a primeira terapia gênica para o tratamento da hemofilia em seres humanos foi realizada, em 1990. Diversos experimentos de terapia gênica estão em progresso, entre eles testes utilizando adenovírus geneticamente modificados como vetores, carreando genes humanos para o tratamento de doenças da retina, para substituir uma proteína cardíaca, e para o tratamento do distúrbio cerebral degenerativo, chamado de doença de Canavan. A inserção de DNA antissenso (p. 258) nas células também está sendo explorada para o tratamento da hepatite, do câncer de pele e do colesterol alto.

Até agora, os resultados da terapia gênica não têm sido impressionantes; até mesmo algumas mortes têm sido atribuídas à utilização de vetores virais. Muito trabalho preliminar ainda precisa ser feito, mas talvez não seja possível a cura para todas as doenças genéticas por meio desse sistema.

O **silenciamento gênico** é um processo natural que ocorre em uma ampla variedade de eucariotos e, aparentemente, representa uma defesa contra vírus e transposons. O silenciamento gênico é similar ao miRNA (p. 217) no fato de que um gene codificando um pequeno fragmento de RNA é transcrito. Após a transcrição, RNAs chamados de **pequenos RNAs de interferência** (**siRNAs**, de *small interfering RNAs*), são formados através do processamento por uma enzima chamada de *Dicer*. As moléculas de siRNA ligam-se ao mRNA, o qual é, então, destruído por proteínas denominadas **complexo de silenciamento induzido por RNA** (**RISC**, de *RNA-induced silencing complex*), *silenciando*, assim, a expressão de um gene (**Figura 9.14**).

Tabela 9.2 Alguns produtos farmacêuticos de rDNA

Produto	Comentários
α-Glicosidase	Produzida por células de mamíferos geneticamente modificadas para o tratamento da doença de Pompe.
Vacina contra o câncer cervical	Consiste em proteínas virais; produzida por *Saccharomyces cerevisiae* ou por células de inseto.
Fator estimulador de colônia	Neutraliza os efeitos da quimioterapia; aumenta a resistência contra doenças infecciosas, como a Aids; usado no tratamento da leucemia; produzido por *Escherichia coli* e *S. cerevisiae*.
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Cura ferimentos, queimaduras e úlceras; produzido por *E. coli*.
Eritropoetina (EPO)	Tratamento de anemia; produzida em cultura de células de mamíferos.
Interferon	
IFN–α	Terapia para leucemia, melanoma e hepatite; produzido por *E. coli* e *S. cerevisiae* (levedura).
IFN–β	Tratamento da esclerose múltipla; produzido em cultura de células de mamíferos.
IFN–γ	Tratamento da doença granulomatosa crônica; produzido por *E. coli*.
Vacina contra a hepatite B	Produzida por *S. cerevisiae* que carreia um gene do vírus da hepatite em um plasmídeo.
Hormônio do crescimento humano (hGH)	Corrige deficiências do crescimento em crianças; produzido por *E. coli*.
Insulina humana	Tratamento do diabetes; mais bem tolerada que a insulina extraída de animais; produzida por *E. coli*.
Vacina contra a gripe	Vacina produzida a partir de *E. coli* ou *S. cerevisiae* carreando genes virais.
Interleucinas	Regulam o sistema imune; possível tratamento para câncer; produzidas por *E. coli*.
Orthoclone (OKT3) **Muromonab-CD3**	Anticorpo monoclonal utilizado em pacientes submetidos a transplante, a fim de auxiliar na supressão do sistema imune, reduzindo a chance de rejeição do tecido transplantado; produzido por células de camundongos.
Pulmozina (rhDNAse)	Enzima utilizada na degradação de secreções mucosas em pacientes com fibrose cística; produzida em cultura de células de mamíferos.
Relaxina	Utilizada para facilitar o parto; produzida em *E. coli*.
Superóxido dismutase (SOD)	Minimiza os danos causados por radicais de oxigênio livres quando o sangue é fornecido novamente a tecidos privados de oxigênio; produzida por *S. cerevisiae* e *Komagataella pastoris* (levedura).
Taxol	Produto vegetal utilizado no tratamento do câncer de ovário; produzido por *E. coli*.
Ativador do plasminogênio tecidual	Dissolve a fibrina de coágulos sanguíneos; terapia de ataques cardíacos; produzido em cultura de células de mamíferos.
Fator de necrose tumoral (TNF)	Causa a desintegração de células tumorais; produzido por *E. coli*.
Uso Veterinário	
Vacina contra a cinomose	Vírus *Canarypox* carreando genes do vírus da cinomose.
Vacina contra a leucemia felina	Vírus *Canarypox* carreando genes do vírus da leucemia felina.

Uma nova tecnologia, chamada de **RNA interferente (RNAi)**, vem se mostrando promissora na terapia gênica para o tratamento de doenças genéticas. Um pequeno inserto de DNA codificando siRNA contra o gene de interesse pode ser clonado em um plasmídeo. Quando receber a transferência desse plasmídeo, a célula produz o siRNA desejado. Atualmente, estão sendo conduzidos ensaios clínicos para a análise da eficiência do RNAi no tratamento da degeneração macular e do melanoma.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Explique como a tecnologia do DNA recombinante pode ser utilizada no tratamento e na prevenção de doenças. **9-13**
- O que é silenciamento gênico? **9-14**

Projetos genoma

O primeiro genoma a ser sequenciado foi o de um bacteriófago, em 1977. Em 1995, o genoma de uma célula de vida livre – *Haemophilus influenzae* – foi sequenciado. Desde então, 1.000 genomas procarióticos e mais de 400 genomas eucarióticos foram sequenciados.

No **sequenciamento do tipo "*shotgun*"**, pequenos fragmentos genômicos de uma célula de vida livre são sequenciados, e essas sequências são, então, reunidas utilizando-se um computador. Quaisquer lacunas entre os fragmentos precisam ser encontradas e sequenciadas (**Figura 9.15**). Essa técnica pode ser utilizada em amostras ambientais para o estudo dos genomas dos

Resolução do caso clínico

A sequência de aminoácidos reflete a sequência nucleotídica. A análise do padrão de assinatura dos aminoácidos confirma que os vírus do dentista e dos pacientes eram intimamente relacionados. O HIV possui alta taxa de mutação; assim, HIVs de diferentes indivíduos são geneticamente distintos. O HIV do Dr. B. é diferente da amostra-controle local e do caso isolado. As sequências de aminoácidos do Dr. B. e aquelas dos pacientes A, B, C, E e G são distintas das sequências obtidas da amostra-controle e do caso isolado e de dois pacientes odontológicos que apresentavam comportamento de risco conhecido para a infecção pelo HIV.

A análise por PCR e RFLP possibilitou o acompanhamento da transmissão da doença entre indivíduos, comunidades e países. Esse acompanhamento funciona de forma mais eficiente com patógenos que apresentam uma variação genética suficiente para permitir a identificação de diferentes linhagens.

* * *

O Dr. B. morreu antes que o modo de transmissão pudesse ser estabelecido. Contudo, na época em que o dentista praticava a odontologia, nem sempre era regra a utilização de luvas ao se realizar um procedimento. As entrevistas com os pacientes, de fato, indicaram que o Dr. B. não gostava de usar luvas. É provável que o HIV tenha sido transmitido quando um corte nas mãos do dentista, que não usava luvas, permitiu a entrada do vírus nas gengivas dos pacientes. Hoje, o CDC e o departamento estadual de saúde solicitam aos dentistas que sejam tomadas precauções universais, incluindo o uso de luvas e máscaras, e equipamentos reutilizáveis esterilizados. Se o Dr. B. tivesse tomado todas essas precauções, seria extremamente improvável que ele infectasse os pacientes.

239 245 248 250 253

microrganismos que ainda não foram cultivados. O estudo de material genético extraído diretamente de amostras ambientais é chamado de **metagenômica**.

O Projeto Genoma Humano foi um projeto internacional que durou 13 anos, iniciado oficialmente em outubro de 1990 e finalizado em 2003. O objetivo do projeto era sequenciar o genoma humano completo, o que corresponde a aproximadamente 3 bilhões de pares de nucleotídeos, compreendendo entre 20.000 a 25.000 genes. Milhares de pessoas em 18 países participaram desse projeto. Os pesquisadores coletaram amostras de sangue (mulheres) ou de esperma (homens) de um grande número de doadores. Somente algumas amostras foram processadas como fontes de DNA, e os nomes dos doadores foram protegidos, de forma que nem os doadores, nem os cientistas sabiam quais amostras estavam sendo utilizadas. O desenvolvimento do sequenciamento *shotgun* acelerou bastante o processo, e 99% do genoma já foi sequenciado.

Uma descoberta surpreendente foi que menos de 2% do genoma humano codifica produtos funcionais – os outros 98% incluem genes para miRNA, remanescentes virais, sequências repetitivas (chamadas de *repetições curtas em tandem*), íntrons, extremidades cromossômicas (denominadas *telômeros*) e transposons (p. 232). No momento, os cientistas estão mapeando genes específicos e determinando suas funções.

O próximo objetivo dos pesquisadores é o Projeto Proteoma Humano, que mapeará todas as proteínas expressas pelas células humanas. No entanto, antes mesmo de ficar pronto, o projeto está produzindo dados que são de grande importância para a nossa compreensão da biologia. Ele também será muito importante para a medicina, principalmente no diagnóstico e no tratamento de doenças genéticas.

Aplicações científicas

A tecnologia do DNA recombinante pode ser utilizada para a obtenção de produtos, contudo, essa não consiste em sua única aplicação importante. Graças à sua capacidade de produzir muitas cópias de DNA, ela pode funcionar como uma espécie de "gráfica para imprimir DNA". Após uma grande quantidade de um determinado segmento de DNA estar disponível, várias técnicas analíticas, discutidas nesta seção, podem ser utilizadas na "leitura" da informação contida no DNA.

Em 2010, pesquisadores sintetizaram o menor genoma celular conhecido durante o Projeto Genoma Mínimo. Uma cópia do genoma de *Mycoplasma mycoides* foi sintetizada e transplantada em uma célula de *M. capricolum*, que teve o seu próprio DNA removido. A célula modificada produziu proteínas de *M. mycoides*. Esse experimento demonstrou que podem ser realizadas alterações em larga escala em um genoma e que uma célula viva será capaz de aceitar este DNA.

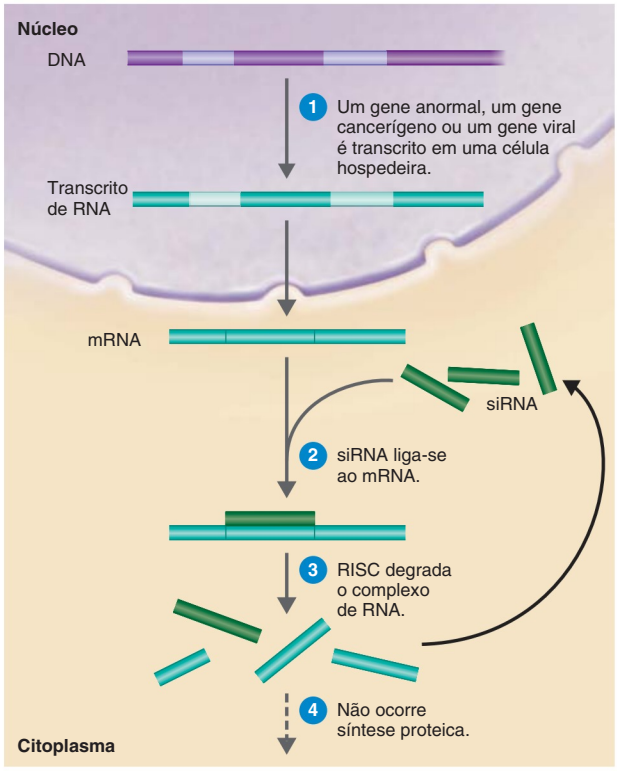


Figura 9.14 O silenciamento gênico poderia proporcionar tratamentos para uma ampla variedade de doenças.

P O RNAi atua durante ou após a transcrição?

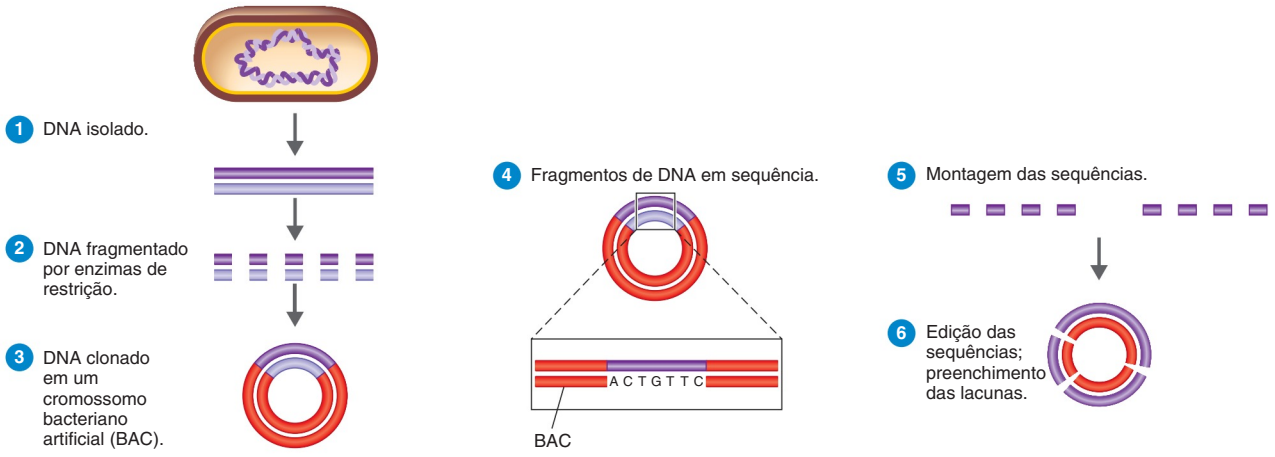


Figura 9.15 Sequenciamento *shotgun*. Nesta técnica, um genoma é fragmentado, e cada fragmento é sequenciado. Em seguida, os fragmentos são reunidos e organizados. Podem existir algumas lacunas se um fragmento específico de DNA não tiver sido sequenciado.

P Esta técnica identifica genes e suas localizações?

O sequenciamento de DNA produziu uma quantidade enorme de informações que acabou gerando o novo campo da **bioinformática**, a ciência que busca entender o funcionamento dos genes por meio de análises computadorizadas. As sequências de DNA são armazenadas em um banco de dados em rede, chamado de GenBank. A informação genômica pode ser pesquisada por meio de programas de computador, que permitem localizar sequências específicas ou procurar por padrões similares nos genomas de diferentes organismos. Genes microbianos estão sendo pesquisados atualmente para a identificação de moléculas que sejam fatores de virulência dos patógenos. Pela comparação de genomas, os pesquisadores descobriram que *Chlamydia trachomatis* produz uma toxina similar à de *Clostridium difficile*.

O próximo objetivo é identificar as proteínas codificadas por esses genes. A **proteômica** é a ciência que determina todas as proteínas expressas em uma célula.

A **genética reversa** é uma abordagem utilizada para descobrir a função de um gene com base em sua sequência. A genética reversa tenta estabelecer uma conexão entre determinada sequência gênica e os efeitos específicos em um organismo. Por exemplo, se você modificar ou bloquear um gene de um organismo (ver discussão sobre silenciamento gênico, p. 251), você pode, então, procurar uma característica perdida por esse organismo.

Um exemplo de aplicação do sequenciamento do DNA humano foi a identificação e a clonagem do gene mutante que causa a fibrose cística (FC). A FC é caracterizada pela supersecreção de muco, que leva ao bloqueio das vias respiratórias. A sequência do gene mutado pode ser utilizada como ferramenta diagnóstica em uma técnica de hibridização, chamada de ***Southern blotting*** (**Figura 9.16**), assim denominada em homenagem a Ed Southern, que desenvolveu a técnica, em 1975.

Nessa técnica, o DNA de interesse é digerido com uma enzima de restrição, gerando milhares de fragmentos de vários tamanhos. Os fragmentos são denominados **RFLPs** (do inglês, *restriction fragment length polymorphisms*), de *polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição*. Os fragmentos diferentes são separados por **eletroforese em gel**. Os fragmentos são colocados em uma canaleta, na extremidade de uma camada de gel de agarose. Uma corrente elétrica é, então, passada pelo gel. Enquanto a corrente é aplicada, os RFLPs de diferentes tamanhos migram pelo gel em velocidades diferentes. Os RFLPs são transferidos para um filtro (*blotting*) e expostos a uma sonda marcada, produzida a partir do gene de interesse, neste caso, o gene da FC. A sonda se hibridizará com esse gene mutante, mas não com o gene normal. Os fragmentos aos quais a sonda se liga são identificados por um corante. Com esse método, o DNA de qualquer indivíduo pode ser testado para a presença do gene mutado.

Os **testes genéticos** podem agora ser utilizados para o diagnóstico de várias centenas de doenças genéticas. Esses procedimentos de triagem podem ser realizados em futuros pais e também em tecido fetal. Entre os genes mais comumente testados estão aqueles associados à forma hereditária do câncer de mama e o gene responsável pela doença de Huntington. Os testes genéticos podem auxiliar os médicos na prescrição correta de um medicamento para um paciente. O fármaco herceptin, por exemplo, é efetivo apenas em pacientes com câncer de mama que apresentam uma sequência nucleotídica específica no gene HER2.

Microbiologia forense

Há vários anos, os microbiologistas têm utilizado os RFLPs em um método de identificação conhecido como ***fingerprinting* de DNA** ("impressão digital de DNA") para a identificação de patógenos bacterianos ou virais (**Figura 9.17**).

Chips de DNA (ver Figura 10.17, p. 283) ou *microarranjos de PCR* estão sendo utilizados atualmente para a detecção de múltiplos patógenos simultaneamente em uma amostra. Em um *chip* de DNA, mais de 22 iniciadores para diferentes microrganismos podem ser usados na reação de PCR. Um microrganismo suspeito é identificado se um fragmento de seu DNA for amplificado por algum dos iniciadores. No Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a rede PulseNet utiliza RFLPs para ras-

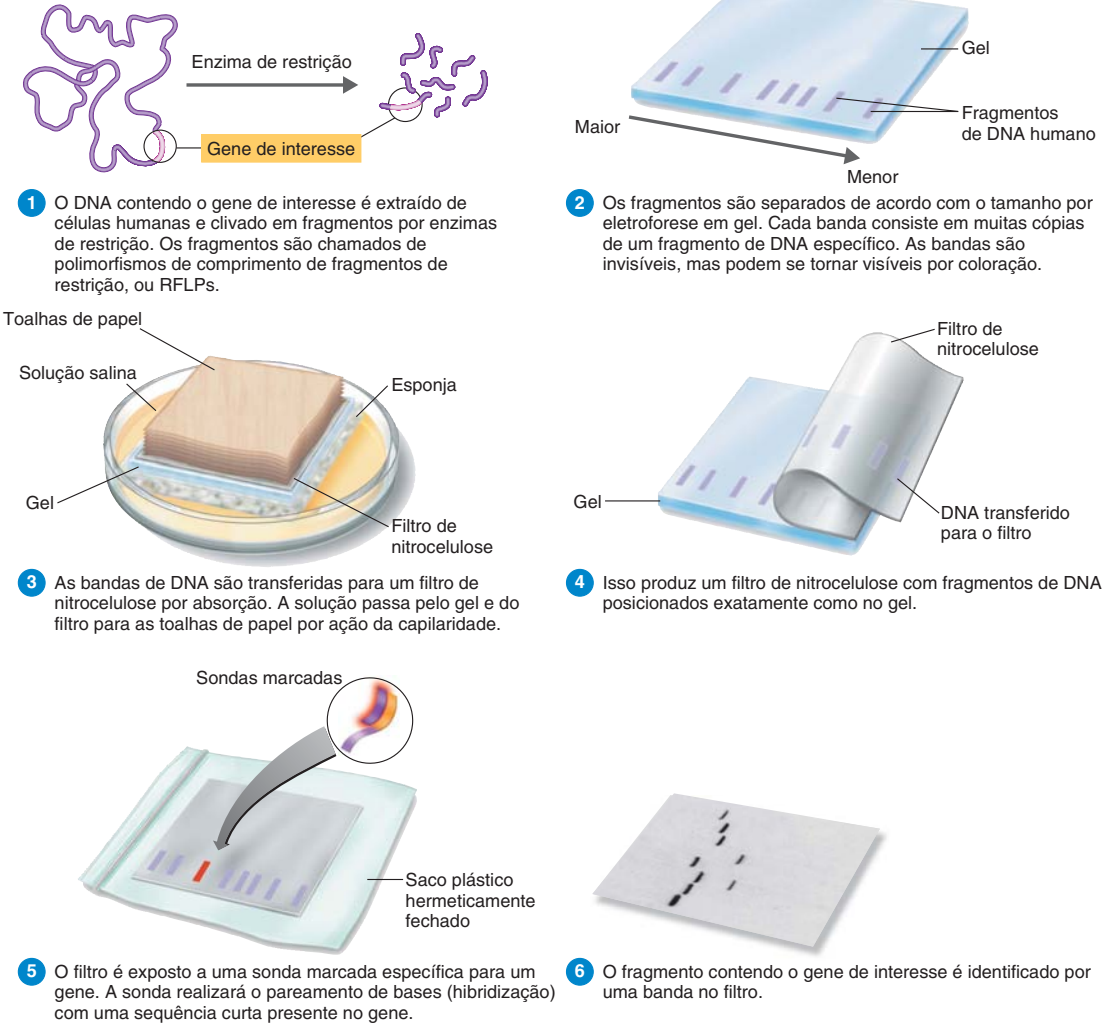


Figura 9.16 ***Southern blotting.***

P Qual é o objetivo do *Southern blotting*?

trear surtos de doenças transmissíveis por alimentos. Em alguns casos, pode ser realizada uma reação de PCR utilizando-se iniciadores específicos para se rastrear uma determinada linhagem bacteriana, a fim de se localizar a fonte de um surto.

A genômica de patógenos vem se tornando uma das principais formas de monitoramento, prevenção e controle de doenças infecciosas. O uso da genômica para se rastrear um surto de doença é descrito no quadro Foco clínico, p. 259. O novo campo da **microbiologia forense** se desenvolveu para auxiliar nas investigações judiciais relacionadas a indivíduos, hospitais e fabricantes de alimentos que foram acionados e porque os microrganismos podem ser utilizados como armas biológicas. A microbiologia forense tem sido utilizada algumas vezes em ações judiciais. Na década de 1990, um *fingerprint* de DNA do HIV foi utilizado pela primeira vez para se obter uma condenação por estupro. Desde então, um médico foi condenado por injetar na ex-amante HIV obtido de um de seus pacientes, com base no *fingerprint* de DNA do HIV. Um *fingerprint* de DNA de *Bacillus anthracis* foi utilizado nos ataques com antraz, ocorridos nos Estados Unidos, em 2001, para rastrear a origem dos microrganismos e, em seguida, o suposto agressor. Pesquisadores da Northern Arizona University determinaram que os endósporos de *B. anthracis* utilizados em um ataque em 1993 realizado por uma seita no Japão eram, na verdade, uma linhagem vacinal não patogênica. Ninguém foi ferido quando esses endósporos foram liberados. Atualmente, uma base de dados de DNA está sendo desenvolvida para microrganismos que poderiam ser utilizados em crimes biológicos.

As exigências necessárias para se provar judicialmente a origem de um microrganismo são mais estritas do que para a comunidade médica. Por exemplo, para provar que um indivíduo teve a intenção de cometer uma infração, é necessário que haja a coleta apropriada da evidência e o estabelecimento de uma cadeia de posse daquela evidência. Propriedades microbiológicas que apresentam pouca importância em saúde pública podem ser essenciais para as investigações forenses. A Academia Americana

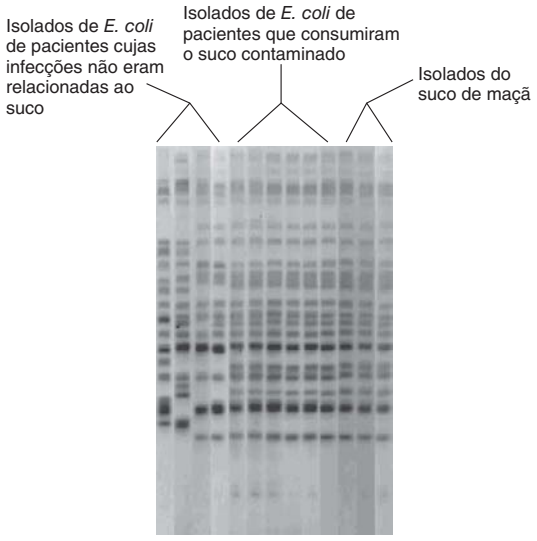


Figura 9.17 *Fingerprinting* de DNA usado para rastrear uma doença infecciosa. Esta figura mostra os padrões de RFLP dos isolados bacterianos de um surto de *Escherichia coli* O157:H7. Os isolados do suco de maçã são idênticos aos padrões dos isolados dos pacientes que consumiram o suco contaminado, porém diferentes daqueles dos pacientes cujas infecções não eram relacionadas ao suco.

P O que é microbiologia forense?

de Microbiologia propôs recentemente o reconhecimento legal do profissional especialista em microbiologia forense.

O DNA, com frequência, pode ser extraído de fósseis preservados e materiais fossilizados, incluindo múmias e plantas e animais extintos. Embora esses materiais sejam bastante raros, e geralmente podem encontrar-se parcialmente degradados, a PCR permite que pesquisadores estudem ambientes e organismos que não existem mais em sua forma natural. O estudo de organismos incomuns também levou a avanços na taxonomia básica (discutido no Capítulo 10).

Nanotecnologia

A **nanotecnologia** é a ciência relacionada ao desenho e ao desenvolvimento de circuitos eletrônicos extremamente pequenos e aparatos mecânicos construídos a nível molecular da matéria. Computadores e robôs do tamanho de moléculas podem ser usados na detecção de contaminação alimentar, doenças em plantas ou armas biológicas. No entanto, essas pequenas máquinas requerem fios e componentes também pequenos (um nanômetro corresponde a 10^{-9} metros; 1.000 nm cabem em 1 µm). As bactérias podem fornecer os pequenos pedaços de metal necessários. Pesquisadores do Serviço Geológico Norte-Americano têm cultivado diversas bactérias anaeróbias capazes de reduzir o selênio tóxico, Se^{4+}, o Se^{0} elementar não tóxico, estruturado em nanoesferas (**Figura 9.18**). A pesquisa nanotecnológica está crescendo e os pesquisadores estão desenvolvendo formas inovadoras de utilizar bactérias para a produção de nanoesferas com potencial farmacológico. Pesquisadores do Departamento de Energia dos Estados Unidos estão utilizando bactérias em circuitos elétricos em nanoescala para a produção de gás hidrogênio. Pesquisadores suecos estão usando *Acetobacter xylinum* na construção de nanofibras de celulose para a aplicação em vasos sanguíneos artificiais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- De que forma o sequenciamento *shotgun*, a bioinformática e a proteômica estão relacionados aos projetos de genoma? **9-15, 9-16**
- O que é *Southern blotting*? **9-17**
- Por que os RFLPs resultam em um *fingerprint* de DNA? **9-18**

Aplicações agrícolas

O processo de seleção de plantas geneticamente desejáveis sempre foi muito demorado. A realização de cruzamentos convencionais entre vegetais é trabalhosa, envolve a espera pela germinação da semente plantada e pela maturação da planta, a fim de se identificar se a planta resultante apresenta as características desejadas. O cruzamento e a produção de plantas foram revolucionados pelo uso de células vegetais multiplicadas em cultura. Clones de células vegetais, incluindo células que foram alteradas geneticamente por técnicas de rDNA, podem ser multiplicados em grandes números. Essas células podem, então, ser induzidas a regenerarem plantas completas, a partir das quais podem ser produzidas sementes.

O DNA recombinante pode ser introduzido em células de vegetais de diversas maneiras. Anteriormente, mencionamos a fusão de protoplastos e o uso de "projéteis" revestidos com DNA. O método mais elegante, contudo, faz uso de um plasmídeo, denominado **plasmídeo Ti** (*Ti* é a abreviatura de *tumor-inducing*, ou indutor de tumor), de ocorrência natural na bactéria *Agrobacterium tumefaciens*. Essa bactéria infecta determinadas plantas, nas quais o plasmídeo Ti causa a formação de um crescimento tumoral, chamado de galha-da-coroa (**Figura 9.19**). Uma parte do plasmídeo Ti, chamada de T-DNA, integra-se ao genoma da planta infectada. A T-DNA estimula um crescimento celular local (a galha-da-coroa) e, simultaneamente, leva à produção de certos compostos utilizados pela bactéria como fonte nutricional de carbono e nitrogênio.

Para os cientistas que trabalham com vegetais, o plasmídeo Ti é interessante por servir como veículo para a introdução de DNA modificado geneticamente em uma planta (**Figura 9.20**).

Figura 9.18 Células de *Bacillus* crescendo no selênio e formando cadeias de selênio elementar.

P O que as bactérias podem fornecer para a nanotecnologia?

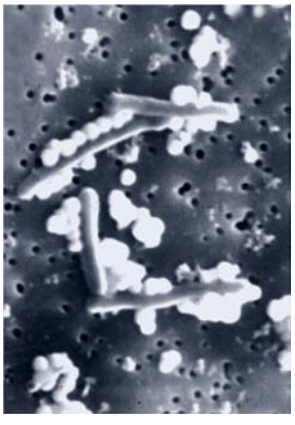


Figura 9.19 Galha-da-coroa em roseira. O crescimento tumoral é estimulado por um gene do plasmídeo Ti que está presente na bactéria *Agrobacterium tumefaciens*, que infectou a planta.

P Quais são algumas das aplicações agrícolas da tecnologia do rDNA?

Um cientista pode inserir genes exógenos no T-DNA, reintroduzir o plasmídeo recombinante em uma célula de *Agrobacterium* e utilizar a bactéria para inserir o plasmídeo Ti recombinante em uma célula vegetal. A célula vegetal com o gene exógeno pode, então, ser utilizada para gerar uma nova planta. Com sorte, a nova planta expressará o gene exógeno. Infelizmente, *Agrobacterium* não infecta naturalmente gramíneas, de modo que não pode ser utilizado no melhoramento de grãos, como trigo, arroz ou milho.

Uma realização importante obtida por essa abordagem consiste na introdução em plantas da resistência ao herbicida glifosato. Normalmente, o herbicida destrói tanto ervas daninhas como plantas úteis, inibindo uma enzima necessária para a produção de certos aminoácidos essenciais. Algumas bactérias de *Salmonella* possuem essa enzima, mas são resistentes ao herbicida. Quando o DNA para a enzima é introduzido em uma planta cultivada, ela torna-se resistente ao herbicida, que, então, destrói apenas as ervas invasoras. As bactérias *Bacillus thuringiensis* são patogênicas para alguns insetos, pois produzem uma proteína, chamada de toxina Bt, que interfere com o trato digestório do inseto. O gene da Bt, foi inserido em diversas variedades de plantas, inclusive algodão e batata, e, consequentemente, o inseto que consumir essas plantas será destruído. Existem agora várias plantas em que a resistência a diferentes herbicidas e pesticidas foi introduzida por engenharia genética. A engenharia genética também tem inserido em plantas cultivadas resistência à seca, a infecções virais e a diversos outros estresses ambientais.

Outro exemplo envolve uma marca norte-americana de tomates alterados geneticamente (MacGregor), que permanece firme após a colheita, uma vez que o gene para a poligalacturonase (PG), a enzima que degrada pectina, é suprimido. A supressão foi

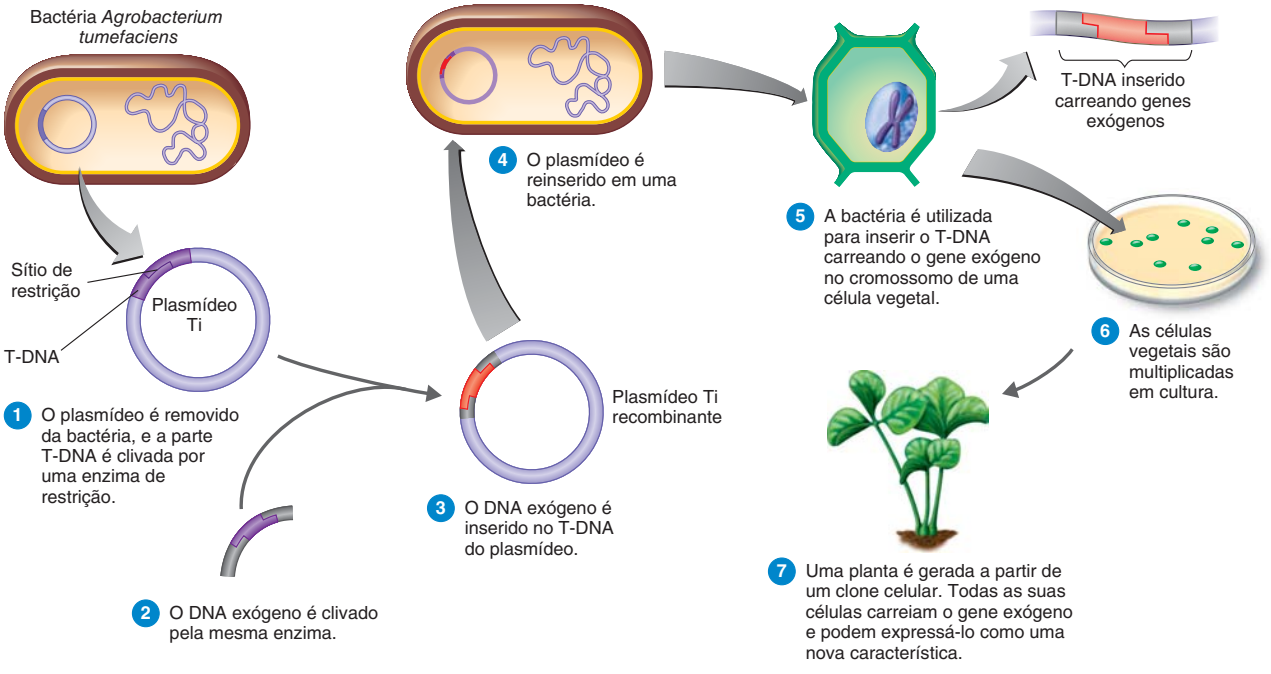


Figura 9.20 Utilizando o plasmídeo Ti como um vetor para a modificação genética de plantas.

P Por que o plasmídeo Ti é importante para a biotecnologia?

Tabela 9.3 Alguns produtos de importância agrícola produzidos pela tecnologia do rDNA

Produto	Comentários
PRODUTOS AGRÍCOLAS	
Algodão Bt e milho Bt	Plantas que possuem o gene produtor de toxina de *Bacillus thuringiensis*; a toxina destrói os insetos que se alimentam das plantas
Tomates e framboesas geneticamente modificados	O gene antissenso bloqueia a degradação da pectina, conferindo uma maior duração para as frutas nas prateleiras dos supermercados
Bactéria *Pseudomonas fluorescens*	Possui o gene produtor da toxina *B. thuringiensis*, patógeno de insetos; a toxina destrói os insetos que se alimentam de raízes quando eles ingerem a bactéria
Pseudomonas syringae, bactéria gelo-menos	Não produz uma proteína que normalmente inicia a formação indesejável de gelo em plantas
Bactéria *Rhizobium meliloti*	Modificada para aumentar a sua capacidade de fixar nitrogênio
Lavouras resistentes ao herbicida *RoundUp* (glifosato)	Plantas que possuem o gene bacteriano; permite o uso do herbicida em ervas daninhas sem dano para as plantas cultivadas
PRODUTOS PARA A PECUÁRIA	
Hormônio do crescimento bovino (bGH)	Aumenta o ganho de peso e a produção de leite em bovinos; produzido em *E. coli*
Hormônio do crescimento suíno (pGH)	Aumenta o ganho de peso em suínos; produzido em *E. coli*
Animais transgênicos	Animais alterados geneticamente para produzirem produtos com propriedades médicas no leite
OUTROS PRODUTOS PARA A FABRICAÇÃO DE ALIMENTOS	
Celulase	Enzimas que degradam celulose para a produção de ração para animais; produzida em *E. coli*
Chymogen (quimosina)	Causa a formação de coalhos na fabricação de queijo; produzido por *Aspergillus niger*

obtida pela tecnologia do **DNA antissenso**. Inicialmente, um fragmento de DNA complementar ao mRNA da PG é sintetizado. Esse DNA antissenso é absorvido pela célula e se liga ao mRNA para inibir a tradução. O híbrido DNA-RNA é degradado pelas enzimas celulares, liberando o DNA antissenso para inativar outro mRNA.

Talvez a utilidade potencial mais promissora das plantas geneticamente modificadas esteja relacionada à fixação de nitrogênio, a capacidade de converter o nitrogênio gasoso do ar em compostos que podem ser utilizados por células vivas (ver p. 775). A disponibilidade desses nutrientes que contêm nitrogênio geralmente é o principal fator limitante do crescimento de uma planta cultivada. Entretanto, na natureza, somente algumas bactérias possuem genes que realizam esse processo. Algumas plantas, como a alfafa, são beneficiadas por uma relação simbiótica com esses micróbios. Espécies da bactéria simbiótica *Rhizobium* já foram modificadas geneticamente para aumentar a sua capacidade de fixação de nitrogênio. No futuro, poderão ser desenvolvidas linhagens de *Rhizobium* capazes de colonizar plantas cultivadas, como milho e trigo, possivelmente eliminando a exigência da utilização de fertilizantes nitrogenados. O objetivo final seria a introdução de genes de fixação de nitrogênio funcionais diretamente nas plantas. Embora esse objetivo ainda não possa ser atingido com o nosso conhecimento atual, o trabalho nesse sentido continuará, devido ao seu potencial para aumentar consideravelmente o suprimento de alimentos em nível mundial.

Um exemplo de uma bactéria geneticamente modificada hoje utilizada na agricultura é *Pseudomonas fluorescens,* que foi alterada para produzir a toxina Bt, normalmente produzida por *Bacillus thuringiensis.* Essa toxina destrói determinados insetos, como a broca do milho europeia. A *Pseudomonas* geneticamente modificada, que produz uma quantidade muito maior de toxina do que *B. thuringiensis,* pode ser adicionada a sementes de plantas e, posteriormente, a bactéria penetrará no sistema vascular da planta em crescimento. A toxina bacteriana destrói a larva da broca que se alimenta das plantas inoculadas (mas é inócua para seres humanos e outro animais homeotérmicos).

A criação de animais também se beneficiou da tecnologia do rDNA. Vimos que um dos primeiros produtos comerciais da engenharia genética foi o hormônio do crescimento humano. Por métodos similares, é possível a produção do hormônio do crescimento bovino (bGH). Quando o bGH é injetado em gado de corte, ele aumenta o ganho de peso dos animais; em vaca leiteiras ele também causa o aumento de 10% na produção de leite. Esses procedimentos têm encontrado uma resistência por parte dos consumidores, principalmente devido a temores, até então infundados, de que parte do bGH estaria presente no leite ou na carne oriunda desse gado e poderia ser prejudicial para os seres humanos.

A **Tabela 9.3** lista esses e vários outros produtos obtidos pela tecnologia do rDNA que são utilizados na agricultura e na pecuária.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual a importância do patógeno de plantas *Agrobacterium*? **9-19**

Questões de segurança e ética na utilização da tecnologia do DNA recombinante

OBJETIVO DO APRENDIZADO

9-20 Listar as vantagens do uso das técnicas de engenharia genética e os problemas associados a elas.

FOCO CLÍNICO

Norovírus – quem é o responsável pelo surto?

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os microbiologistas se perguntam quando tentam descobrir a origem do surto de uma doença. A presença do microbiologista como perito no tribunal dependerá de se o caso foi ou não arquivado. Tente responder a cada questão antes de passar à seguinte.

1. No dia 7 de maio, Nadia Koehler, microbiologista em um departamento de saúde municipal, é notificada de um surto de gastrenterite disseminado entre 115 pessoas. O caso é definido pela presença de vômito, diarreia e febre, cólicas ou náusea.

De quais informações Nadia precisa?

2. Nadia precisa descobrir que local as pessoas doentes frequentaram nas últimas 48 horas. Após diversas entrevistas, Nadia descobre que os indivíduos doentes incluem 23 funcionários escolares, 55 funcionários de uma empresa publicitária, 9 funcionários de uma companhia de serviço social e 28 outros indivíduos (ver **Figura A**).

Neste momento, o que mais Nadia precisa saber?

3. Em seguida, Nadia descobre o que essas 115 pessoas possuem em comum. Em sua investigação, Nadia descobre que no dia 2 de maio, a equipe da escola havia consumido sanduíches em uma confraternização fornecidos por um restaurante de franquia nacional. No dia 3 de maio, os funcionários da empresa publicitária e da companhia de serviço social foram servidos pelo mesmo restaurante. As 28 pessoas restantes consumiram sanduíches no mesmo restaurante, em horários diferentes durante esses dois dias.

O que Nadia faz a seguir?

4. Nadia analisa a exposição a 16 itens alimentares; os resultados mostram que o consumo de alface está significativamente associado à doença.

Qual o próximo passo de Nadia?

5. Nadia solicita, então, que seja realizada uma PCR de transcrição reversa (RT-PCR) em amostras de fezes, utilizando iniciadores para norovírus (**Figura B**).

O que Nadia concluiu?

6. A RT-PCR confirmou a infecção por norovírus. Em seguida, Nadia solicita uma análise das sequências de 21 das amostras de fezes. Os resultados demonstraram 100% de homologia entre as sequências das 21 amostras.

O que Nadia deve fazer em seguida?

7. Nadia descobriu que um dos funcionários do restaurante, que manipula diretamente os alimentos, apresentou vômito e diarreia no dia 1 de maio. O manipulador acredita que tenha contraído a infecção de seu filho. As investigações apontaram que a criança adquiriu a doença de um primo, que foi exposto ao norovírus em uma creche. O sintoma de vômito do funcionário do restaurante terminou no início da manhã do dia 2 de maio, e ele retornou ao trabalho no final daquela manhã.

O que Nadia deve procurar agora?

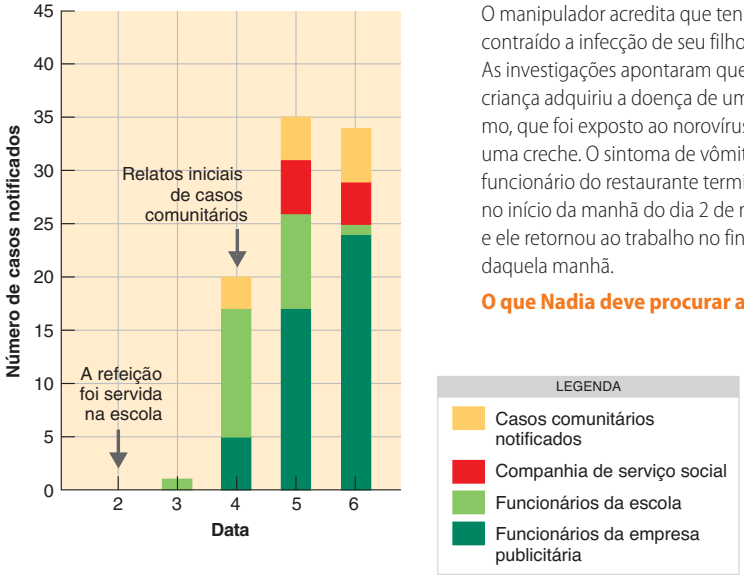


Figura A Número de casos notificados.

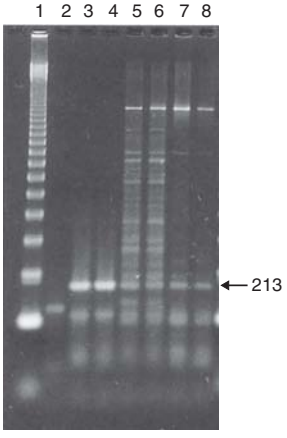


Figura B Resultados da RT-PCR de amostras dos pacientes. Canaleta 1, marcador de tamanho molecular de 123 pb (pares de bases). Canaleta 2, controle negativo da RT-PCR; canaletas 3-8, amostras dos pacientes. O norovírus é identificado pela banda de DNA de 213 pb.

8. Agora, Nadia compara a linhagem do vírus do manipulador de alimentos com aquela dos consumidores doentes. Ela solicita uma análise das sequências dos vírus do manipulador de alimentos e de oito consumidores doentes. Elas eram idênticas à linhagem identificada na etapa 6.

Para onde Nadia deve olhar em seguida?

9. Nadia procura áreas no restaurante que ainda possam estar contaminadas pelo norovírus. Ela descobre que a alface havia sido fatiada todas as manhãs pelo manipulador de alimentos que tinha estado doente. A inspeção de Nadia revela que a pia de preparação dos alimentos também é utilizada para a lavagem das mãos. A pia não foi desinfetada antes e depois que a alface foi lavada. O departamento de saúde interdita o restaurante até que o mesmo seja higienizado com os desinfetantes adequados.

Os norovírus são as causas mais comuns de surtos de gastrenterite aguda em todo o mundo. Durante o ano de 2012, 287 surtos de norovírus nos Estados Unidos resultaram em mais de 6 mil infecções.

Fonte: adaptado de CDC, Banco de dados *online* de surtos de origem alimentar (FOOD, de *foodborne outbreak online database*). http://www/cdc.gov.

Sempre existirão dúvidas a respeito da segurança de qualquer tecnologia nova, e a engenharia genética e a biotecnologia certamente não são exceções. Uma das razões para esse tipo de preocupação reside no fato de ser quase impossível provar que alguma coisa é inteiramente segura sob todas as condições imagináveis. As pessoas temem que as mesmas técnicas capazes de alterar um micróbio ou uma planta para torná-los úteis para seres humanos também possam inadvertidamente torná-los patogênicos para o homem, ou perigosos para outros organismos vivos, ou até causar um desastre ecológico. Portanto, os laboratórios envolvidos em pesquisas de rDNA devem atender a rigorosos padrões de controle, a fim de se evitar a liberação acidental dos organismos geneticamente modificados no meio ambiente ou a exposição de seres humanos a qualquer risco de infecção. Para reduzir ainda mais os riscos, os microbiologistas que trabalham com modificações genéticas frequentemente deletam determinados genes dos genomas microbianos que são essenciais para o crescimento em ambientes externos ao laboratório. Organismos alterados geneticamente destinados à utilização no ambiente (p. ex., na agricultura) podem ser modificados para conterem "genes de suicídio" – genes que acabam sendo ativados e produzem uma toxina que destrói os micróbios, assegurando, assim, que eles não sobreviverão no ambiente por muito tempo depois de terem cumprido seu propósito.

Os problemas de segurança na biotecnologia agrícola são seres semelhantes àqueles dos pesticidas químicos: toxicidade para humanos e para espécies não nocivas. Embora não tenha sido provado que são prejudiciais, os alimentos alterados geneticamente não têm sido populares com os consumidores. Em 1999, pesquisadores em Ohio, nos Estados Unidos, perceberam que as pessoas podem desenvolver alergias à toxina (Bt) de *Bacillus thuringiensis* após trabalharem em lavouras que tenham recebido o inseticida. Um estudo no Iowa, também nos Estados Unidos, demonstrou que borboletas-monarca no estágio de lagarta poderiam ser mortas ao ingerir serralhas (plantas do gênero *Asclepia*), seu alimento normal, cobertas por pólen carregando Bt. As plantas podem ser alteradas geneticamente para resistir aos herbicidas, para que ele possa ser espalhado nas lavouras, eliminando as ervas invasoras, mas sem destruir a cultura desejada. No entanto, se as plantas alteradas geneticamente polinizarem espécies de ervas daninhas semelhantes, essas ervas poderiam se tornar resistentes aos herbicidas, dificultando o controle das plantas indesejadas. Uma questão ainda sem resposta é se a liberação de organismos modificados geneticamente pode alterar a evolução à medida que os genes avançam para espécies silvestres.

Essas tecnologias em desenvolvimento também levantam uma série de questões éticas. Os testes genéticos para o diagnóstico de doenças estão se tornando rotineiros. Quem deverá ter acesso a essas informações? Os empregadores têm o direito de saber os resultados desses testes? Como poderá nos ser assegurado que essa informação não será utilizada na discriminação contra certos grupos? As pessoas devem ser informadas caso apresentem predisposição a desenvolverem uma doença incurável? Em caso afirmativo, em quais circunstâncias?

O aconselhamento genético, que fornece pareceres e conselhos a pais potenciais com históricos familiares de doença genética, está se tornando mais importante em considerações sobre ter ou não filhos.

É provável que o número de aplicações prejudiciais de uma nova tecnologia seja tão grande quanto aplicações de cunho positivo. É particularmente fácil imaginar a engenharia genética sendo utilizada para desenvolver novas e poderosas armas biológicas. Além disso, como alguns esforços de pesquisas são realizados secretamente, é quase impossível que o público em geral tome conhecimento deles.

A genética molecular, talvez mais que a maioria das tecnologias de ponta, tem o potencial de afetar a vida humana de maneira inimaginável. É importante que sejam dadas à sociedade e aos indivíduos todas as oportunidades necessárias para a compreensão do impacto do desenvolvimento dessas novas tecnologias.

Assim como a invenção do microscópio, o desenvolvimento das técnicas de DNA recombinante está causando mudanças profundas na ciência, na agricultura e na saúde humana. Com essa tecnologia de pouco mais de 30 anos de idade, é difícil prever exatamente quais serão as mudanças que ocorrerão. Entretanto, é provável que, daqui a mais 30 anos, muitos dos tratamentos e dos métodos diagnósticos discutidos neste livro tenham sido substituídos por técnicas muito mais poderosas, com base na capacidade sem precedentes de manipular o DNA com precisão.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique duas vantagens e dois problemas associados aos organismos geneticamente modificados. **9-20**

Resumo para estudo

Introdução à biotecnologia (pp. 239-241)

1. Biotecnologia é o uso de microrganismos, células ou componentes celulares para fazer um produto.

Tecnologia do DNA recombinante (p. 239)

2. Organismos intimamente relacionados podem trocar genes por recombinação natural.
3. Genes podem ser transferidos entre espécies não relacionadas por meio de uma manipulação em laboratório, chamada de tecnologia do DNA recombinante.
4. O DNA recombinante é o DNA que foi artificialmente manipulado para combinar genes de duas origens diferentes.

Visão geral da tecnologia do DNA recombinante (pp. 239-241)

5. Um gene desejado é inserido em um vetor de DNA, como um plasmídeo ou genoma viral.
6. O vetor insere o DNA em uma nova célula, que se multiplica para formar um clone.
7. Grandes quantidades do gene ou do seu produto podem ser obtidas a partir do clone.

Ferramentas da biotecnologia (pp. 241-244)

Seleção (p. 241)

1. Micróbios com características desejáveis são selecionados, por meio de seleção artificial, para serem cultivados.

Mutação (p. 241)

2. Mutagênicos são utilizados para causar mutações que possam resultar em um microrganismo com características desejáveis.
3. A mutagênese sítio-dirigida é utilizada para se alterar um códon específico em um gene.

Enzimas de restrição (pp. 241-242)

4. Já estão disponíveis *kits* pré-embalados para muitas técnicas de engenharia genética.
5. Uma enzima de restrição reconhece e cliva apenas uma determinada sequência nucleotídica no DNA.
6. Algumas enzimas de restrição produzem extremidades coesivas, que são pequenos segmentos de DNA de fita simples nas extremidades de fragmentos de DNA.
7. Fragmentos de DNA produzidos pela mesma enzima de restrição vão se unir espontaneamente por pareamento de bases. A DNA-ligase pode ligar covalentemente os esqueletos de DNA.

Vetores (p. 242-243)

8. Os vetores consistem em DNA utilizado na transferência de outros DNAs entre células.
9. Um plasmídeo contendo um novo gene pode ser inserido em uma célula por transformação.
10. Um vírus contendo um novo gene pode inserir o gene em uma célula.

Reação em cadeia da polimerase (pp. 243-244)

11. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é utilizada para produzir enzimaticamente múltiplas cópias de um fragmento de DNA desejado.
12. A PCR pode ser utilizada para aumentar a quantidade de DNA em amostras até níveis detectáveis. Isso pode permitir o sequenciamento de genes, o diagnóstico de doenças genéticas ou a detecção de vírus.

Técnicas de modificação genética (pp. 244-250)

Inserção de DNA exógeno nas células (pp. 245-246)

1. As células podem captar DNA livre por transformação. Tratamentos químicos são utilizados para tornar células que não são naturalmente competentes capazes de incorporarem DNA.
2. Os poros produzidos em protoplastos e em células animais por aplicação de uma corrente elétrica no processo de eletroporação podem permitir a entrada de novos fragmentos de DNA.
3. A fusão de protoplastos é a união de células que tiveram suas paredes celulares removidas.
4. O DNA exógeno pode ser introduzido em células vegetais pela injeção de partículas cobertas com DNA no interior das células.
5. O DNA exógeno pode ser injetado em células animais com o auxílio de uma micropipeta de vidro.

Obtenção do DNA (pp. 246-248)

6. As bibliotecas de genes podem ser produzidas a partir da clivagem de todo um genoma com enzimas de restrição e da inserção dos fragmentos em plasmídeos bacterianos ou fagos.
7. O cDNA, produzido a partir de mRNA por transcrição reversa, pode ser clonado em bibliotecas de genes.
8. O DNA sintético pode ser produzido *in vitro* por máquinas de síntese de DNA.

Selecionando um clone (pp. 248-249)

9. Os marcadores de resistência a antibióticos em vetores plasmidiais são utilizados para identificar, por seleção direta, células contendo o vetor modificado geneticamente.
10. Na seleção branca-azul, o vetor contém os genes para amp^R e β-galactosidase.
11. O gene desejado é inserido em um sítio no gene da β-galactosidase, tornando-o inativo.
12. Os clones contendo o vetor recombinante serão resistentes à ampicilina e incapazes de hidrolisar X-gal (colônias brancas). Os clones contendo o vetor sem o novo gene serão azuis. Clones sem o vetor não formarão colônias.
13. Os clones contendo DNA exógeno podem ser testados para a identificação daqueles expressando o produto do gene desejado.
14. Um pequeno fragmento de DNA marcado, chamado de sonda de DNA, pode ser utilizado na identificação de clones portadores do gene desejado.

Produzindo um produto gênico (pp. 249-250)

15. *E. coli* é utilizada para produzir proteínas por engenharia genética, pois é facilmente multiplicada em cultura e a sua genômica é bem conhecida.
16. Devem ser feitos esforços para assegurar que a endotoxina de *E. coli* não contamine um produto destinado ao uso humano.
17. Para recuperar o produto, *E. coli* deve ser lisada ou o gene deve estar ligado a outro que produza uma proteína secretada naturalmente.
18. As leveduras podem ser modificadas geneticamente e, em geral, secretam de forma contínua o produto gênico.
19. As células de mamíferos podem ser modificadas geneticamente para produzir proteínas como hormônios para uso médico.
20. As células vegetais podem ser modificadas geneticamente para produzir plantas com novas propriedades.

Aplicações da tecnologia do DNA recombinante (pp. 250-258)

1. O DNA clonado é utilizado na obtenção de produtos, no seu próprio estudo e na alteração do fenótipo de um organismo.

Aplicações terapêuticas (pp. 251-252)

2. Genes sintéticos ligados ao gene da β-galactosidase (*lacZ*) em um vetor plasmidial foram inseridos em *E. coli,* permitindo que a bactéria produzisse e secretasse os dois polipeptídeos utilizados na produção da insulina humana.
3. As células e os vírus podem ser modificados por engenharia genética para carrearem um gene que codifica uma proteína de superfície de um patógeno, podendo ser utilizada como vacina.
4. Uma vacina de DNA é uma molécula de DNA recombinante clonada em uma célula bacteriana.
5. A terapia gênica pode ser utilizada na cura de doenças genéticas pela substituição do gene defectivo ou ausente.
6. O RNAi pode ser útil na prevenção da expressão de proteínas anormais.

Projetos genoma (pp. 252-253)

7. As sequências nucleotídicas dos genomas de mais de 1.000 organismos, incluindo seres humanos, já foram mapeadas.
8. Isso permite a determinação das proteínas que são produzidas em uma célula.

Aplicações científicas (pp. 253-256)

9. As técnicas de DNA recombinante podem ser utilizadas para aumentar a compreensão disponível acerca do DNA, para o *fingerprinting* genético e para a terapia gênica.
10. As máquinas de sequenciamento de DNA são utilizadas na determinação da sequência de bases nucleotídicas de fragmentos de restrição no sequenciamento *shotgun*.

11. Bioinformática é o uso de aplicações computadorizadas para estudar dados genéticos; proteômica é o estudo das proteínas da célula.
12. O *Southern blotting* pode ser utilizado para localizar um gene em uma célula.
13. As sondas de DNA podem ser utilizadas para identificar rapidamente um patógeno em um tecido corporal ou em alimentos.
14. Os microbiologistas forenses utilizam o *fingerprinting* de DNA para identificar a origem de patógenos bacterianos ou virais.
15. Bactérias podem ser utilizadas na produção de nanopartículas para as máquinas de nanotecnologia.

Aplicações agrícolas (pp. 256-258)

16. As células de plantas com características desejáveis podem ser clonadas de modo a produzirem muitas células idênticas. Essas células podem, então, ser utilizadas na produção de plantas completas, a partir das quais podem ser obtidas sementes.
17. As células vegetais podem ser modificadas geneticamente utilizando-se o plasmídeo Ti como vetor. Os genes T indutores de tumor são substituídos pelos genes desejados, e o rDNA é inserido em *Agrobacterium*. A bactéria transforma naturalmente suas plantas hospedeiras.
18. O DNA antissenso pode prevenir a expressão de proteínas indesejadas.

Questões de segurança e ética na utilização da tecnologia do DNA recombinante (pp. 258-260)

1. Para evitar a liberação acidental de microrganismos modificados por engenharia genética são utilizados padrões rígidos de segurança.
2. Alguns micróbios utilizados na clonagem de rDNA foram alterados, de modo que são incapazes de sobreviver fora do ambiente de laboratório.
3. Os microrganismos destinados à utilização no meio ambiente podem ser modificados por engenharia genética de modo a conterem genes de suicídio. Assim, os organismos não persistem no meio ambiente.
4. Os testes genéticos levantaram várias questões éticas: os empregadores e as companhias de seguros devem ter acesso aos registros genéticos de um indivíduo? Será que algumas pessoas se tornarão alvo para esterilização ou reprodução? O aconselhamento genético estará disponível para todos?
5. As culturas de alimentos alterados por engenharia genética devem ser seguras para consumo e para serem liberadas no meio ambiente.

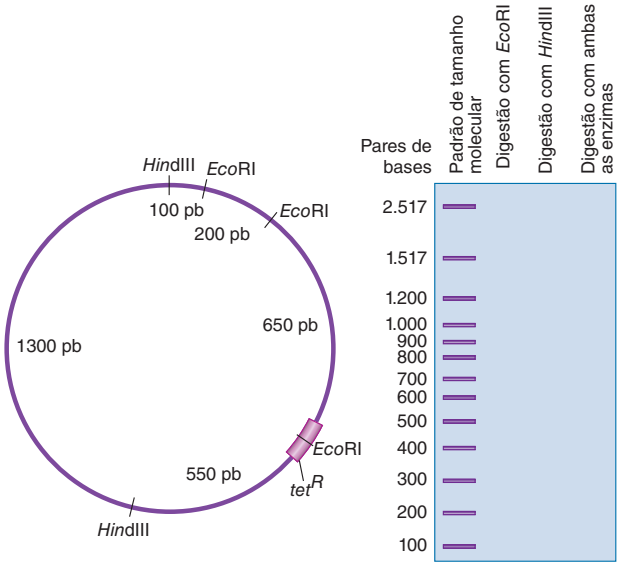
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Compare e diferencie os seguintes termos:
   - **a.** *cDNA* e *gene*.
   - **b.** *RFLP* e *gene*.
   - **c.** *sonda de DNA probe* e *gene*.
   - **d.** *DNA-polimerase* e *DNA-ligase*.
   - **e.** *rDNA* e *cDNA*.
   - **f.** *genoma* e *proteoma*.
2. Diferencie os seguintes termos. Qual deles é "aleatório", ou seja, *não* adiciona um gene específico a uma célula?
   - **a.** Fusão de protoplasto
   - **b.** Pistola de genes
   - **c.** Microinjeção
   - **d.** Eletroporação
3. Algumas das enzimas mais comumente utilizadas estão listadas na Tabela 9.1, página 242.
   - **a.** Indique quais enzimas produzem extremidades coesivas.
   - **b.** Qual a importância das extremidades coesivas na produção de rDNA?
4. Supondo que você desejasse múltiplas cópias de um gene que você sintetizou. Como você poderia obter as cópias necessárias por clonagem? E por PCR?
5. DESENHE Utilizando o seguinte mapa do plasmídeo pMICRO, desenhe a posição dos fragmentos de restrição que resultam da digestão do plasmídeo com *Eco*RI, *Hin*dIII e com as duas enzimas simultaneamente. Qual enzima produz o menor fragmento contendo o gene de resistência à tetraciclina?



6. Descreva um experimento com rDNA em duas ou três frases. Utilize os seguintes termos: íntron, éxon, DNA, mRNA, cDNA, RNA-polimerase e transcriptase reversa.
7. Liste pelo menos dois exemplos do uso da engenharia genética na medicina e na agricultura.
8. Você está tentado inserir um gene para tolerância à água salgada em uma planta utilizando o plasmídeo Ti. Além do gene desejado, você adicionou o gene para a resistência à tetraciclina (tet^R) no plasmídeo. Qual é o propósito do gene tet^R?
9. Como o RNAi "silencia" um gene?

10. NOMEIE Esta família viral, normalmente associada à Aids, pode ser útil na terapia gênica.

Múltipla escolha

1. As enzimas de restrição foram descobertas inicialmente observando que:
- **a.** o DNA está restrito ao núcleo.
- **b.** o DNA de um fago é destruído em uma célula hospedeira.
- **c.** o DNA exógeno é mantido fora de uma célula.
- **d.** o DNA exógeno é restrito ao citoplasma.
- **e.** todas as alternativas.

2. A sonda de DNA, 3′-GGCTTA, se hibridizará com o DNA contendo:
- **a.** 5′-CCGUUA
- **b.** 5′-CCGAAT
- **c.** 5′-GGCTTA
- **d.** 3′-CCGAAT
- **e.** 3′-GGCAAU

3. Qual das seguintes é a quarta etapa básica de modificação genética de uma célula?
- **a.** Transformação.
- **b.** Ligação.
- **c.** Clivagem do plasmídeo.
- **d.** Digestão do gene com uma enzima de restrição.
- **e.** Isolamento do gene.

4. Qual das enzimas a seguir é a segunda a ser utilizada no processo de síntese do cDNA?
- **a.** Transcriptase reversa.
- **b.** Ribozima.
- **c.** RNA-polimerase.
- **d.** DNA-polimerase.

5. Se você colocasse um gene em um vírus, a próxima etapa da engenharia genética seria:
- **a.** inserção de um plasmídeo.
- **b.** transformação.
- **c.** transdução.
- **d.** PCR.
- **e.** *Southern blotting*.

6. Você tem um pequeno gene e quer replicá-lo por PCR. Você adiciona nucleotídeos marcados radioativamente ao termociclador da PCR. Após três ciclos de replicação, qual é a porcentagem de filamentos simples de DNA que estão marcados radioativamente?
- **a.** 0%
- **b.** 12,5%
- **c.** 50%
- **d.** 87,5%
- **e.** 100%

Correlacione as seguintes opções com as afirmações nas questões 7 a 10.
- **a.** Antissenso.
- **b.** Clone.
- **c.** Biblioteca.
- **d.** *Southern blot*.
- **e.** Vetor.

7. Fragmentos de DNA humano armazenados em células de leveduras.

8. Uma população de células carreando o plasmídeo desejado.

9. DNA autorreplicativo para transmitir um gene de um organismo para outro.

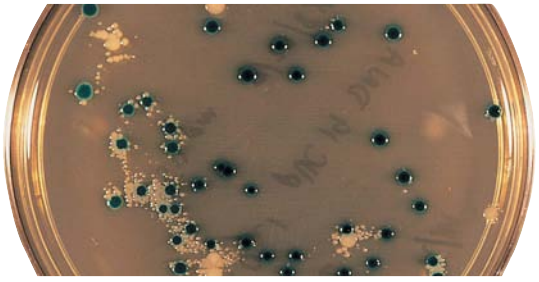
10. Um gene que se hibridiza com mRNA.

Análise

1. Projete um experimento utilizando o *Vaccinia virus* para a produção de uma vacina contra o vírus da Aids (HIV).

2. Por que a utilização da DNA-polimerase da bactéria *Thermus aquaticus* permite que os pesquisadores adicionem os reagentes necessários a tubos em um bloco de aquecimento pré-programado?

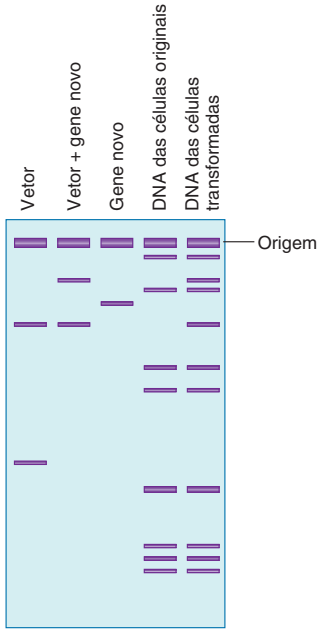
3. A fotografia abaixo mostra colônias de bactérias se desenvolvendo em X-gal suplementado com ampicilina em um teste de seleção azul-branca. Quais colônias possuem o plasmídeo recombinante? As pequenas colônias em forma de satélites não possuem plasmídeos. Por que elas começaram a se desenvolver no meio 48 horas depois das colônias maiores?



Aplicações clínicas e avaliação

1. A PCR vem sendo utilizada para a análise de ostras para a presença de *Vibrio cholerae*. Ostras de diferentes áreas foram homogeneizadas e DNA foi extraído dos homogenatos. O DNA foi digerido com a enzima de restrição *Hinc*II. Um *primer* para o gene da hemolisina de *V. cholerae* foi usado na reação de PCR. Depois da PCR, cada amostra foi submetida à eletroforese e corada com uma sonda para o gene da hemolisina. Qual(is) amostra(s) de ostra era(m) positiva(s) para *V. cholerae*? Como você pode afirmar isso? Por que testar ostras quanto à presença de *V. cholerae*? Qual a vantagem da PCR em relação aos testes bioquímicos convencionais para a identificação da bactéria?

2. Utilizando a enzima de restrição *Eco*RI, foram obtidos fragmentos clivados de várias moléculas de DNA de um experimento de transformação, que geraram os seguintes padrões na separação por eletroforese. Você pode concluir, a partir desses dados, que a transformação ocorreu? Explique o porquê.



Na clínica

Como enfermeira(o) de cuidados paliativos, você está cuidando de um paciente de 75 anos submetido à quimioterapia para câncer e que recentemente desenvolveu uma pneumonia. O paciente vive confinado em sua casa, e nenhum de seus visitantes esteve doente. Ao coletar uma amostra de escarro do paciente em sua casa para envio ao laboratório, você observa que o cachorro do paciente também apresenta tosse. Você decide coletar uma amostra do nariz do animal e também a envia para análise.

Dica: ver figura da página 274 para limitar as possibilidades.

10

Classificação dos microrganismos

A ciência da classificação, sobretudo a classificação dos seres vivos, é chamada de *taxonomia* (do grego para arranjo ordenado). O objetivo da taxonomia é classificar organismos vivos – ou seja, estabelecer relações entre um grupo e outro de microrganismos e os diferenciar. Devem existir em torno de 100 milhões de organismos vivos diferentes, e menos de 10% foram descobertos, e muito menos, classificados e identificados.

A taxonomia também fornece uma referência comum para identificar organismos já identificados. Por exemplo, quando uma bactéria suspeita de causar uma doença específica é isolada de um paciente, as características desse isolado são comparadas às listas de características de bactérias previamente classificadas, a fim de se identificar o isolado (ver quadro Aplicações da microbiologia, p. 275). Finalmente, a taxonomia é uma ferramenta básica e necessária para os cientistas, fornecendo uma linguagem universal de comunicação.

A taxonomia moderna é um campo empolgante e dinâmico. A capacidade de sequenciar rapidamente o DNA, até mesmo genomas completos, levou a novas descobertas sobre a classificação e a evolução dos microrganismos. Neste capítulo, aprenderemos os diversos sistemas de classificação, os diferentes critérios utilizados na classificação e os testes utilizados para identificar os microrganismos que já foram classificados. A contribuição da taxonomia no esclarecimento de novos aspectos sobre organismos previamente descobertos, como *Pneumocystis jirovecii*, mostrado na fotografia, será discutida neste capítulo.

***Pneumocystis jirovecii* em tecido pulmonar humano.**

O estudo das relações filogenéticas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **10-1** Definir *taxonomia, táxon* e *filogenia*.
- **10-2** Discutir as limitações de um sistema de classificação de dois reinos.
- **10-3** Identificar as contribuições de Linnaeus, Whittaker e Woese.
- **10-4** Discutir as vantagens do sistema de três domínios.
- **10-5** Listar as características dos domínios Bacteria, Archaea e Eukarya.

Em 2001, um projeto internacional, chamado de Inventário de todas as Espécies (All Species Inventory) foi lançado. O propósito do projeto é identificar e registrar todas as espécies de vida na Terra nos próximos 25 anos. Os pesquisadores realizaram uma tarefa desafiadora: até o momento, os biólogos identificaram mais de 1,7 milhão de organismos vivos diferentes, mas estima-se que o número de espécies vivas esteja entre 10 e 100 milhões.

Entre esses vários organismos diferentes existem muitas semelhanças. Por exemplo, todos os organismos são constituídos de células envoltas por uma membrana plasmática, utilizam ATP como energia e armazenam sua informação genética no DNA. Essas semelhanças são o resultado da evolução, ou descendem de um ancestral comum. Em 1859, o naturalista inglês Charles Darwin propôs que a seleção natural era a responsável pelas semelhanças e diferenças entre os organismos. Essas diferenças podem ser atribuídas à sobrevivência dos organismos com características mais bem adaptadas a um ambiente em particular.

Para facilitar as pesquisas, o conhecimento e a comunicação, utilizamos a **taxonomia** – isto é, classificamos os organismos em categorias, ou **táxons**, para mostrar graus de semelhança entre eles. Essas semelhanças se devem ao parentesco – todos os organismos são relacionados pela evolução. A **sistemática**, ou **filogenia**, é o estudo da história evolutiva dos organismos, de forma que a hierarquia dos táxons reflete as suas relações evolutivas, ou *filogenéticas*.

A maneira como temos classificado os organismos mudou bastante ao longo dos séculos. Desde os tempos de Aristóteles, os organismos vivos eram classificados de duas maneiras, como plantas ou como animais. Em 1735, Carolus Linnaeus introduziu um sistema formal de classificação, dividindo os organismos em dois reinos – Plantae e Animalia. À medida que as ciências biológicas se desenvolveram, procurou-se um sistema de *classificação natural* capaz de agrupar os organismos de acordo com suas relações ancestrais e que permitisse a análise da organização da vida. Na década de 1800, Carl von Nägeli propôs que bactérias e fungos fossem classificados no reino vegetal, ao passo que Ernst Haeckel propôs a criação do Reino Protista, que incluiria bactérias, protozoários, algas e fungos. Durante 100 anos, os biólogos continuaram a seguir a classificação de von Nägeli, que colocava bactérias e fungos no reino vegetal – fato bastante irônico, tendo em vista que sequenciamentos de DNA recentes demonstraram que os fungos são mais próximos dos animais do que das plantas. Os fungos foram classificados em seu próprio reino em 1959.

O termo *procarioto* foi introduzido em 1937 para distinguir as células anucleadas das células nucleadas de plantas e animais. Em 1968, Robert G. E. Murray propôs a criação do Reino Prokaryotae.

Em 1969, Robert H. Whittaker criou o sistema de cinco reinos, no qual os procariotos foram colocados no Reino Prokaryotae, ou Monera, e os eucariotos constituíram os outros quatro reinos. O Reino Prokaryotae foi criado com base em observações microscópicas. Avanços posteriores na biologia molecular revelaram que existem, na verdade, dois tipos de células procarióticas e um tipo de célula eucariótica.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual a importância da taxonomia e da sistemática? **10-1**
- Por que as bactérias não podem ser classificadas no reino vegetal? **10-2**, **10-3**

Os três domínios

A descoberta de três tipos celulares foi fundamentada nas observações de que os ribossomos não são os mesmos em todas as células (ver Capítulo 4, p. 91), embora estejam presentes em todas elas. A comparação de sequências nucleotídicas contidas no RNA ribossomal (ver p. 283) de diferentes tipos de células mostrou que existem três grupos celulares distintos: os eucariotos e dois tipos diferentes de procariotos – as bactérias e as arqueias.

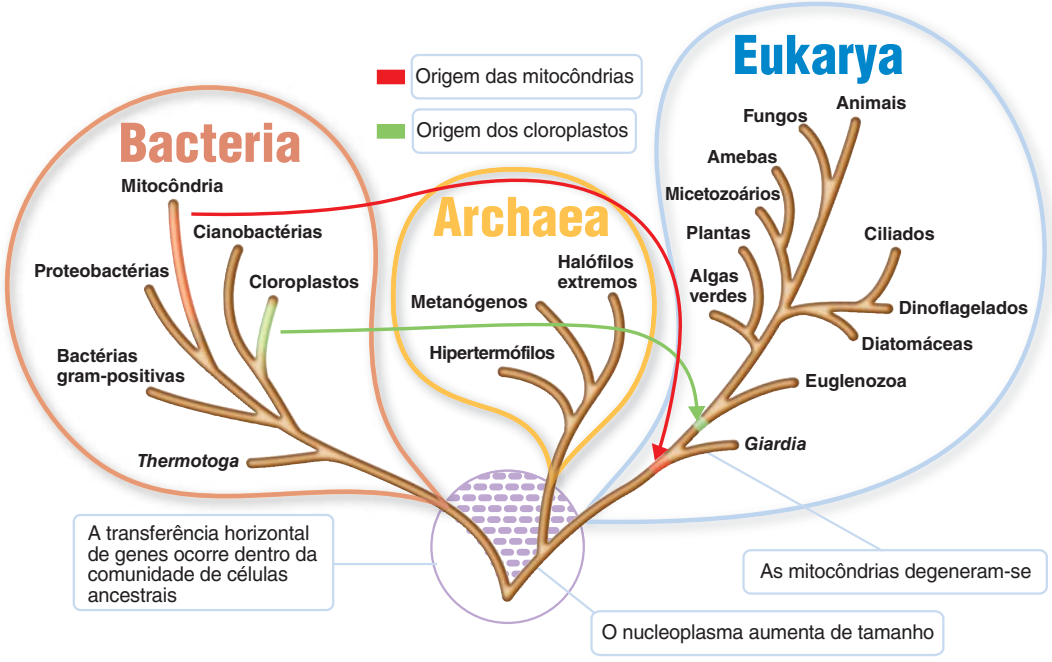
Em 1978, Carl R. Woese propôs elevar os três tipos de células a um nível acima de reino, chamado de domínio. Woese acreditava que as arqueias e as bactérias, embora similares em aparência, deveriam formar seus próprios domínios na árvore evolutiva (**Figura 10.1**). Além de apresentarem diferenças no rRNA, os três domínios diferem na estrutura lipídica da membrana, nas moléculas de RNA de transferência e na sensibilidade aos antibióticos (**Tabela 10.1**).

Nesse esquema amplamente aceito, animais, plantas e fungos são reinos do Domínio **Eukarya**. O Domínio **Bacteria** inclui todos os procariotos patogênicos, bem como muitos dos procariotos não patogênicos encontrados no solo e na água. Os procariotos fotoautotróficos também estão nesse domínio. O Domínio **Archaea** inclui procariotos que não possuem peptideoglicano em suas paredes celulares. Eles frequentemente vivem em ambientes extremos e realizam processos metabólicos incomuns. Archaea inclui três grupos principais:

1. Os metanógenos, anaeróbios estritos que produzem metano (CH_4) a partir do dióxido de carbono e hidrogênio.
2. Os halófilos extremos, que requerem altas concentrações de sais para sobreviver.
3. Os hipertermófilos, que normalmente crescem em ambientes extremamente quentes.

A relação evolutiva entre os três domínios é assunto da pesquisa atual dos biólogos. Com base na análise do rRNA, três linhagens celulares claramente emergiram à medida que as células foram se formando há 3,5 bilhões de anos. Essa divisão levou a Archaea, Bacteria e ao que finalmente tornou-se o nucleoplas-

10.1 FIGURA DE BASE Sistema de três domínios



CONCEITOS-CHAVE

- Todos os organismos evoluíram a partir de células que se formaram há mais de 3 bilhões de anos.
- O DNA transmitido pelos ancestrais é descrito como *conservado*.
- O Domínio Eukarya inclui os reinos Fungi, Plantae e Animalia, bem como os protistas. Os Domínios Bacteria e Archaea são procariotos.

ma dos eucariotos. No entanto, as três linhagens celulares não foram isoladas umas das outras; parece ter ocorrido transferência horizontal de genes (p. 226) entre elas. Análises de genomas completos demonstraram que cada domínio individual compartilha genes com outros domínios. Um quarto dos genes da bactéria *Thermotoga* provavelmente foi adquirido de arqueias. A transferência de genes também foi observada entre hospedeiros eucariotos e seus procariotos simbiontes (ver quadro, p. 297).

Os fósseis mais antigos conhecidos são os restos de procariotos que viveram há mais de 3,5 bilhões de anos. As células eucarióticas evoluíram mais recentemente, em torno de 2,5 bilhões de anos atrás. De acordo com a teoria endossimbiótica, as células eucarióticas evoluíram a partir de células procarióticas vivendo uma dentro da outra, como endossimbiontes (ver Capítulo 4, p. 102). De fato, as semelhanças entre as células procarióticas e as organelas eucarióticas fornecem fortes evidências a favor dessa relação endossimbiótica (**Tabela 10.2**).

A célula nucleoplásmica original era procariótica. No entanto, invaginações em sua membrana plasmática po-

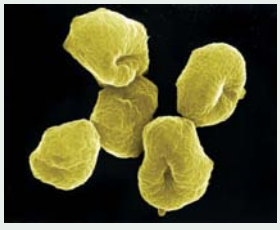
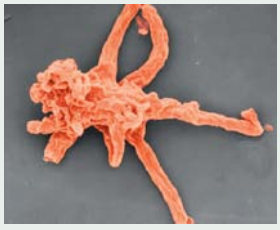
Caso clínico: surto de sabor

Mônica Jackson, uma assistente de produção de 32 anos de uma estação de televisão em Reno, Nevada, se consultou com a enfermeira licenciada do consultório de seu médico. Mônica contou para a enfermeira que ela teve diarreia, náuseas e cólicas abdominais por quase 12 horas. Ela também sentiu cansaço e apresentou febre baixa. Em um momento Mônica estava bem e, de repente, ficou severamente doente. Mônica informou à enfermeira de que ela e um grande amigo, que também se encontra doente, haviam almoçado no mesmo lugar no dia anterior. A enfermeira coleta uma amostra de fezes e envia ao laboratório do hospital para análise.

O que o laboratório deverá realizar primeiro na busca por um patógeno bacteriano? Leia mais para descobrir.

266 276 278 281 284 285

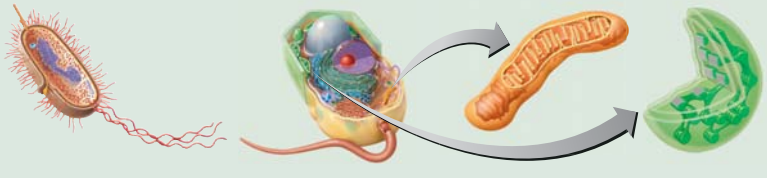
Tabela 10.1 **Algumas características de Archaea, Bacteria e Eukarya**

	Archaea	Bacteria	Eukarya
	 *Sulfolobus* sp. SEM 1 μm	*E. coli* SEM 1 μm	 *Amoeba* sp. SEM 1 μm
Tipo de célula	Procariótica	Procariótica	Eucariótica
Parede celular	Varia na composição; não contém peptideoglicano	Contém peptideoglicano	Varia na composição; contém carboidratos
Lipídeos de membrana	Compostos de cadeias de carbono ramificadas ligadas ao glicerol por ligação éter	Compostos de cadeias de carbono lineares ligadas ao glicerol por ligação éster	Compostos de cadeias de carbono lineares ligadas ao glicerol por ligação éster
Primeiro aminoácido na síntese de proteína	Metionina	Formilmetionina	Metionina
Sensibilidade a antibióticos	Não	Sim	Não
Alça do rRNA*	Ausente	Presente	Ausente
Braço comum do tRNA**	Ausente	Presente	Presente

*Liga-se à proteína ribossomal; encontrada em todas as bactérias.
**Uma sequência de bases no tRNA encontrada em todos os eucariotos e bactérias: guanina-timina-pseudouridina-citosina-guanina.

Tabela 10.2 **Comparação de células procarióticas e organelas eucarióticas**

	Célula procariótica	Célula eucariótica	Organelas eucarióticas (mitocôndrias e cloroplastos)
DNA	Um circular; algumas vezes dois circulares; alguns lineares.	Linear	Circular
Histonas	Em arqueias	Sim	Não
Primeiro aminoácido na síntese de proteína	Formilmetionia (bactéria) Metionina (arqueia)	Metionina	Formilmetionina
Ribossomos	70S	80S	70S
Crescimento	Fissão binária	Mitose	Fissão binária



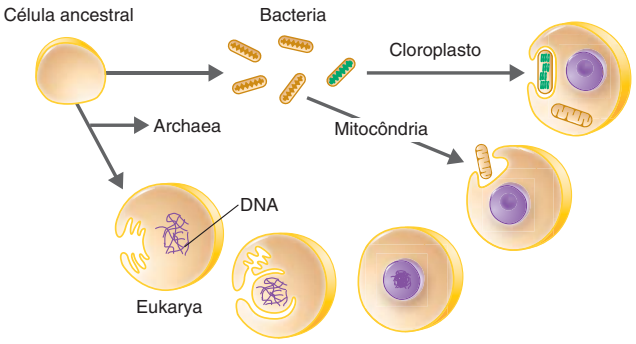


Figura 10.2 Um modelo da origem dos eucariotos. Uma invaginação da membrana plasmática pode ter formado o envelope nuclear e o retículo endoplasmático. Semelhanças, incluindo as sequências de rRNA, indicam que procariotos endossimbióticos originaram as mitocôndrias e os cloroplastos.

P Quantas membranas compõem o envelope nuclear de uma célula eucariótica?

dem ter circundado a região nuclear, produzindo um núcleo verdadeiro (**Figura 10.2**). Recentemente, pesquisadores franceses forneceram embasamento para essa hipótese, com suas observações acerca da presença de um núcleo verdadeiro na bactéria *Gemmata* (ver Figura 11.16, p. 306). Ao longo do tempo, o cromossomo do nucleoplasma pode ter adquirido fragmentos, como transposons (ver p. 232). Em algumas células, esse grande cromossomo pode ter se fragmentado em cromossomos lineares menores. Talvez as células que apresentem cromossomos lineares possuam uma vantagem na divisão celular sobre aquelas que possuem um cromossomo grande, circular e de difícil manejo.

Essa célula nucleoplásmica forneceu o hospedeiro original, dentro da qual bactérias endossimbióticas desenvolveram-se em organelas (ver p. 103). Um exemplo recente de um procarioto vivendo no interior de uma célula eucariótica é mostrado na **Figura 10.3**. A célula semelhante a uma cianobactéria e o seu hospedeiro eucariótico precisam um do outro para a sua sobrevivência.

A taxonomia fornece ferramentas para esclarecer a evolução dos organismos, assim como suas interrelações. Novos organismos estão sendo descobertos a cada dia, e os taxonomistas continuam procurando um sistema natural de classificação que reflita as relações filogenéticas.

Árvore filogenética

Na hierarquia filogenética, reagrupar os organismos de acordo com as propriedades comuns implica que um grupo de organismos evolui a partir de um ancestral comum; cada espécie mantém algumas das características do ancestral. Uma parte da informação utilizada para classificar e determinar as relações filogenéticas em organismos superiores vem dos fósseis. Ossos, conchas ou caules que contenham material mineral ou tenham deixado impressões em rochas que antes eram lama, são exemplos de fósseis.

ASM: o parentesco evolutivo dos organismos é mais bem refletido em árvores filogenéticas.

As estruturas da maioria dos microrganismos não são facilmente fossilizadas. Algumas exceções são as seguintes:

- Um protista marinho cujas colônias fossilizadas formam os penhascos brancos de Dover, na Inglaterra.
- Estromatólitos, os restos fossilizados de bactérias filamentosas e sedimentos que floresceram entre 0,5 e 2 bilhões de anos (**Figura 10.4a** e Figura 10.4b).
- Fósseis semelhantes a cianobactérias encontrados em rochas de 3 a 3,5 bilhões de anos. Acredita-se amplamente que estes sejam os fósseis mais antigos conhecidos (Figura 10.4c).

Como não existe evidência fóssil disponível para a maioria dos procariotos, sua filogenia precisa basear-se em outros indícios. Em uma exceção notável, cientistas podem ter conseguido isolar bactérias e leveduras vivas que possuem de 25 a 40 milhões de anos de idade. Em 1995, o microbiologista americano Raul Cano e seus colegas relataram o crescimento de *Bacillus sphaericus* e outros microrganismos ainda não identificados, que sobreviveram embebidos em âmbar (resina vegetal fossilizada) por milhões de anos. Se a descoberta for confirmada, essa pode fornecer mais informações acerca da evolução dos microrganismos.

Semelhanças nos genomas podem ser utilizadas para agrupar os organismos em táxons e para fornecer uma cronologia para o surgimento deles. Isso é especialmente importante para os microrganismos que geralmente não deixam evidências fósseis. Esse conceito de um relógio molecular, com base nas diferenças de aminoácidos na hemoglobina entre diferentes animais, foi inicialmente proposto na década de 1960. Um **relógio molecular** para a evolução baseia-se nas sequências nucleotídicas contidas nos genomas dos organismos. Mutações se acumulam em um genoma em uma velocidade constante. Alguns genes, como aqueles que codificam para o rRNA, apresentam

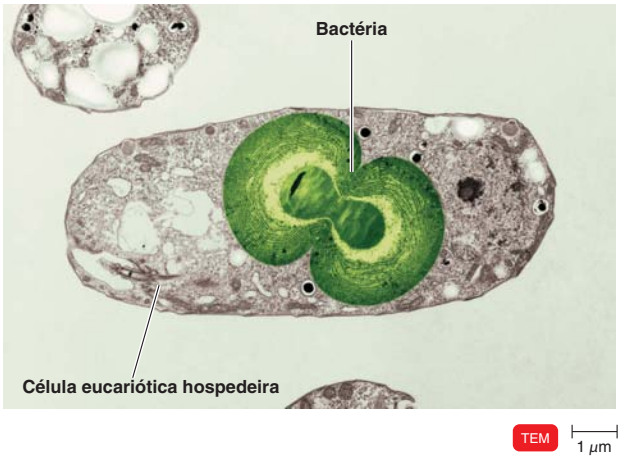
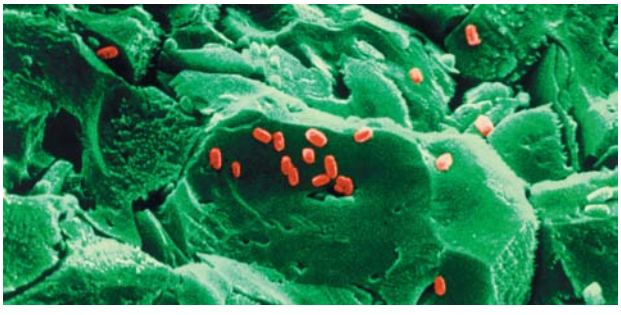


Figura 10.3 *Cyanophora paradoxa*. Este organismo, no qual o hospedeiro eucariótico e a bactéria necessitam um do outro para sobrevivência, fornece um exemplo atual de como as células eucarióticas podem ter evoluído.

P Que caracterísitcas os cloroplastos, as mitocôndrias e as bactérias têm em comum?

(a) Comunidades bacterianas formam pilares semelhantes a rochas, chamados de estromatólitos. Esses estromatólitos iniciaram o seu crescimento há cerca de 3 mil anos. 30 cm

(b) Corte realizado através de um estromatólito fossilizado que floresceu há 2 bilhões de anos. 2 cm



(c) Procariotos em forma de bastonete do início do período Pré-Cambriano (3,5 bilhões de anos atrás) na África do Sul. SEM 5 μm

Figura 10.4 Procariotos fossilizados.

P Que evidência é usada para determinar a filogenia de procariotos?

poucas mutações – são genes altamente conservados. Outras regiões do genoma se alteram sem nenhum efeito aparente no organismo. Comparando-se o número de mutações entre dois organismos com a taxa esperada de variações, podemos obter uma estimativa de quando os dois divergiram a partir de um ancestral comum. Essa técnica foi utilizada para rastrear a trajetória do vírus do Oeste do Nilo até os Estados Unidos. (Ver quadro na p. 215.)

Conclusões obtidas do sequenciamento de rRNA e de estudos de hibridização de DNA (discutidos na p. 281) de ordens e famílias selecionadas de eucariotos estão de acordo com os registros de fósseis. Isso tem estimulado os cientistas a utilizarem a hibridização de DNA e o sequenciamento de rRNA, a fim de se obter um melhor entendimento das relações evolutivas entre os procariotos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual evidência sustenta a classificação dos organismos em três domínios? **10-4**
- Compare Archaea e Bacteria; Bacteria e Eukarya; e Archaea e Eukarya. **10-5**

Classificação dos organismos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

10-6 Explicar por que são utilizados nomes científicos.

10-7 Listar os principais táxons.

10-8 Diferenciar *cultura, clone* e *linhagem*.

10-9 Listar as principais características utilizadas para diferenciar os três Reinos de Eukarya multicelulares.

10-10 Definir *protista*.

10-11 Diferenciar espécies eucarióticas, procarióticas e virais.

Os organismos vivos são agrupados de acordo com as características similares (classificação), e a cada organismo é atribuído um nome científico. As normas para classificação e denominação, utilizadas no mundo todo pelos biólogos, são discutidas a seguir.

Nomenclatura científica

Em um mundo habitado por milhões de organismos vivos, os biólogos devem ter certeza de que conhecem exatamente o microrganismo sobre o qual estão discutindo. Não podemos utilizar nomes comuns, porque muitas vezes o mesmo nome é utilizado para muitos organismos diferentes em locais diferentes. Por exemplo, existem dois organismos diferentes com o mesmo nome: musgo espanhol, sendo que nenhum deles é realmente um musgo. Além disso, os nomes comuns podem não condizer com a realidade e são encontrados em diferentes idiomas. Assim, um sistema de nomenclatura científica foi desenvolvido para resolver esse problema.

A cada organismo são atribuídos dois nomes, ou um binômio (Capítulo 1, p. 2). Esses nomes correspondem ao **gênero** e ao **epíteto específico** (espécie), e ambos são escritos sublinhados ou em itálico. O nome do gênero começa sempre com letra maiúscula e é sempre um substantivo. O nome da espécie começa com letra minúscula e geralmente é um adjetivo. Como esse sistema atribui dois nomes para cada organismo, ele é chamado de **nomenclatura binominal**.

Consideraremos alguns exemplos. Nosso próprio gênero e epíteto específico são *Homo sapiens*. O gênero significa homem; o epíteto específico significa sábio. Um fungo que contamina o pão é chamado de *Rhizopus stolonifer*. *Rhizo* descreve a estrutura semelhante à raiz do fungo; *stolo* descreve as hifas longas. A Tabela 1.1, na página 4, contém mais exemplos.

Os binômios são utilizados pelos cientistas em todo o mundo, independentemente de sua língua nativa. Essa nomen-

clatura permite que os cientistas compartilhem conhecimentos com eficiência e precisão. Várias entidades científicas são responsáveis por estabelecer normas que governam a denominação dos organismos. Os nomes científicos têm origem no latim (o nome do gênero pode apresentar origem grega) ou são latinizados pela adição de um sufixo apropriado. Os sufixos para ordem e família são *–ales* e *–aceae*, respectivamente.

À medida que novas técnicas de laboratório possibilitam uma caracterização mais detalhada dos microrganismos, dois gêneros podem ser reclassificados em um único gênero, ou um gênero pode ser dividido em dois ou mais gêneros. Por exemplo, uma análise de rRNA (ver p. 283) indicou que "*Streptococcus faecalis*" tinha apenas uma relação distante com as outras espécies de estreptococos; consequentemente, um novo gênero, chamado de *Enterococcus*, foi criado, e essa espécie foi renomeada, recebendo a denominação de *E. faecalis*. Realizar uma transição para um novo nome pode gerar confusão e, por isso, um nome antigo muitas vezes é escrito entre parênteses. Por exemplo, um médico à procura de informações acerca do agente causador dos sintomas semelhantes a uma pneumonia em um paciente (melioidose) encontraria o nome da bactéria como *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*.

A hierarquia taxonômica

Todos os organismos podem ser agrupados em uma série de subdivisões, que formam uma hierarquia taxonômica. Linnaeus desenvolveu essa hierarquia para sua classificação das plantas e dos animais. Uma **espécie eucariótica** é um grupo de organismos intimamente relacionados que se reproduzem entre si. (Espécies bacterianas serão discutidas em breve.) Um gênero consiste em espécies que diferem entre si em certas características, mas são relacionadas pela descendência. Por exemplo, *Quercus*, o gênero do carvalho, consiste em todos os tipos de carvalho (carvalho-branco, carvalho-vermelho, carvalho-da-rebarba, carvalho-veludo, e assim por diante). Mesmo sabendo que cada espécie de carvalho difere das outras, elas são relacionadas geneticamente. Como um grupo de espécies forma um gênero, gêneros relacionados formam uma **família**. Um grupo de famílias similares constitui uma **ordem**, e um grupo de ordens similares forma uma **classe**. Classes relacionadas, por sua vez, formam um **filo**. Portanto, um organismo específico (ou espécie) tem um nome de gênero e um epíteto específico, além de pertencer a uma família, uma ordem, uma classe e um filo.

Todos os filos que são relacionados entre si formam um **reino**, e reinos relacionados são agrupados em **domínios** (**Figura 10.5**).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Utilizando *Escherichia coli* e *Entamoeba coli* como exemplos, explique por que o nome do gênero deve sempre ser escrito por extenso na primeira citação. Por que o uso da nomenclatura binominal é preferível ao uso de nomes comuns? **10-6**
- Procure a bactéria gram-positiva *Staphylococcus* no Apêndice E. A qual bactéria esse gênero é mais intimamente relacionado: *Bacillus* ou *Streptococcus*? **10-7**

Classificação dos procariotos

O esquema de classificação taxonômica dos procariotos é encontrado no *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (Manual de Bergey de Sistemática Bacteriológica), segunda edição (ver Apêndice F). No *Bergey's Manual*, os procariotos são divididos em dois domínios: Bacteria e Archaea. Cada domínio é dividido em filos. Lembre-se: a classificação é baseada nas semelhanças das sequências nucleotídicas contidas no rRNA. As classes são divididas em ordens; as ordens, em famílias; as famílias, em gêneros; e os gêneros, em espécies.

Uma espécie procariótica é definida de maneira diferente das espécies eucarióticas, as quais são um grupo de organismos intimamente relacionados que podem se reproduzir entre si. Diferentemente da reprodução dos organismos eucarióticos, a divisão celular das bactérias não tem ligação direta com a conjugação sexual, que não é frequente e não precisa ser sempre espécie-específica. Uma **espécie procariótica**, entretanto, é definida apenas como uma população de células que apresentam características similares. (Os tipos de características serão discutidos posteriormente neste capítulo.) Os membros de uma espécie bacteriana são essencialmente similares entre si, mas são distintos dos membros de outras espécies, em geral com base em várias características. Como você sabe, as bactérias que crescem em meios são chamadas de cultura. Uma cultura pura é frequentemente um **clone**, uma população de células derivadas de uma única célula parental. Todas as células no clone devem ser idênticas, porém, em alguns casos, culturas puras da mesma espécie não são idênticas em todas as características. Cada um desses grupos é denominado **linhagem**. As linhagens são identificadas por números, letras ou nomes que seguem o epíteto específico.

ASM: o conceito tradicional de espécie não é facilmente aplicável aos micróbios devido à reprodução assexuada e à ocorrência frequente de transferência horizontal de genes.

O *Bergey's Manual* fornece uma referência para a identificação de bactérias em laboratório, assim como um esquema de classificação para bactérias. Um esquema para as relações evolutivas de bactérias é mostrado na **Figura 10.6**. As características utilizadas para classificar e identificar as bactérias são discutidas no Capítulo 11.

Classificação dos eucariotos

Alguns reinos no Domínio Eukarya são mostrados na Figura 10.1.

Em 1969, organismos eucarióticos simples, a maioria unicelulares, foram agrupados no Reino **Protista**, um reino abrangente que engloba uma variedade de organismos. Historicamente, os organismos eucarióticos que não se encaixavam em outros reinos eram colocados no Protista. Cerca de 200 mil espécies de protistas foram identificadas até agora, e esses organismos são bastante diversos do ponto de vista nutricional – desde fotossintético até parasito intracelular obrigatório. O sequenciamento do rRNA está tornando possível a divisão dos protistas em grupos com base em sua descendência a partir de ancestrais comuns. Por conseguinte, uma vez classificados como protistas, os organismos são divididos em **clados**, ou

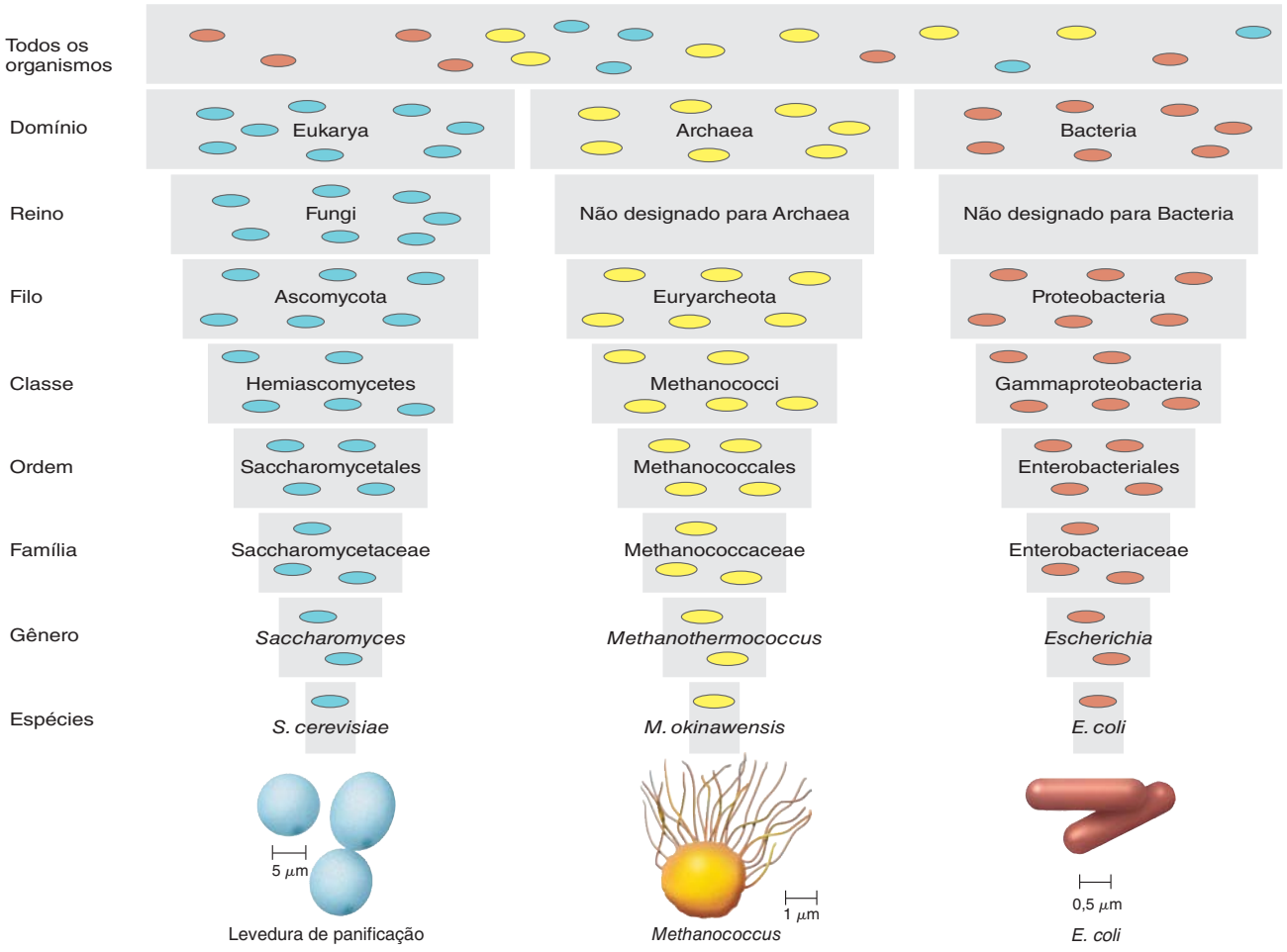


Figura 10.5 A hierarquia taxonômica. Os organismos são reagrupados de acordo com a proximidade de sua relação. Espécies intimamente relacionadas são reagrupadas no mesmo gênero. Por exemplo, a levedura de panificação pertence ao gênero que inclui também a levedura da massa azeda (*Saccharomyces exiguus*). Gêneros relacionados, como *Saccharomyces* e *Candida*, são colocados em uma família, e assim por diante. Cada grupo superior é mais abrangente. O domínio Eukarya inclui todos os organismos com células eucarióticas.

P Qual é a definição biológica de *família*?

grupos geneticamente relacionados. Por conveniência, continuaremos a utilizar o termo *protista* para indicar eucariotos unicelulares e seus parentes próximos. Esses organismos serão discutidos no Capítulo 12.

Fungos, plantas e animais formam os três reinos de organismos eucarióticos mais complexos, sendo a maioria multicelular.

O Reino Fungi inclui as leveduras unicelulares, os bolores multicelulares e espécies macroscópicas, como os cogumelos. Para obter matéria-prima para as funções vitais, um fungo absorve a matéria orgânica dissolvida através de sua membrana plasmática. As células de um fungo multicelular normalmente são unidas para formar tubos finos, chamados de *hifas*. Os fungos desenvolvem-se a partir de esporos ou de fragmentos de hifas. (Ver Figura 12.2, p. 322.)

O Reino **Plantae** (vegetais) inclui musgos, samambaias, coníferas e plantas com flores. Todos os membros desse reino são multicelulares. Para obter energia, uma planta utiliza a fotossíntese, o processo que converte o dióxido de carbono e a água em moléculas orgânicas utilizadas pela célula.

O reino dos organismos multicelulares, chamado de **Animalia** (animais), inclui esponjas, vários vermes, insetos e animais com esqueleto (vertebrados). Os animais obtêm nutrientes e energia pela ingestão de matéria orgânica através de algum tipo de boca.

Classificação dos vírus

Os vírus não são classificados como parte de nenhum dos três domínios. Eles não são formados por células, e utilizam a maquinaria anabólica presente no interior das células hospedeiras para

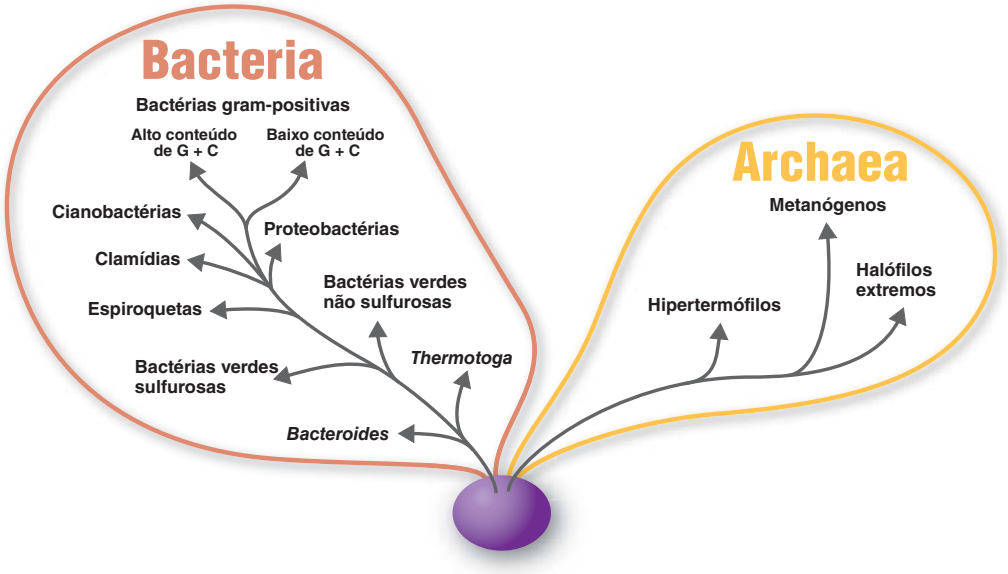


Figura 10.6 Relações filogenéticas dos procariotos. As setas indicam as linhas principais de descendência dos grupos bacterianos. Os filos selecionados são indicados.

P Membros de qual filo podem ser identificados pela coloração de Gram?

se multiplicarem. Um genoma viral pode direcionar a biossíntese no interior de uma célula hospedeira, e alguns genomas virais podem ser incorporados no genoma do hospedeiro. O nicho ecológico de um vírus é sua célula hospedeira específica, logo, o vírus pode estar mais intimamente relacionado ao seu hospedeiro do que a outros vírus. O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (International Committee on Taxonomy of Viruses) define uma **espécie viral** como uma população de vírus com características similares (incluindo morfologia, genes e enzimas) que ocupa um nicho ecológico em particular.

Os vírus são parasitos intracelulares obrigatórios. Genes virais carreados nos genomas de outros organismos fornecem um registro da evolução viral. Análises recentes demonstraram genes dos bornavírus integrados em genomas de mamíferos, incluindo seres humanos, há pelo menos 40 milhões de anos. Existem três hipóteses para a origem dos vírus: (1) eles surgiram de fitas de ácidos nucleicos de replicação independente (como plasmídeos). (2) Eles se desenvolveram a partir de células degenerativas que, ao longo de muitas gerações, teriam perdido gradualmente a capacidade de sobreviverem de forma independente, porém poderiam sobreviver quando associadas a outra célula. (3) Eles coevoluíram com as células hospedeiras. Por exemplo, foi levantada a hipótese de que a parede celular bacteriana fornece uma vantagem seletiva na prevenção de infecções virais que poderiam penetrá-la. Os vírus serão discutidos no Capítulo 13.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Utilize os termos *espécie*, *cultura*, *clone* e *linhagem* em uma frase para descrever o crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). **10-8**
- Você descobriu um novo organismo multicelular, nucleado, heterotrófico, que apresenta parede celular. A qual reino ele pertence? **10-9**
- Escreva a sua própria definição de *protista*. **10-10**
- Por que a definição "espécie viral" não serviria para uma bactéria? **10-11**

Métodos para classificação e identificação de microrganismos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

10-12 Comparar e diferenciar classificação e identificação.

10-13 Explicar o propósito do *Bergey's Manual*.

10-14 Descrever como colorações e testes bioquímicos são utilizados para identificar bactérias.

10-15 Diferenciar *Western blotting* de *Southern blotting*.

10-16 Explicar como os testes sorológicos e a tipagem com fagos podem ser utilizados para identificar uma bactéria desconhecida.

10-17 Descrever como um microrganismo recentemente descoberto pode ser classificado por composição de bases do DNA, *fingerprinting* de DNA e PCR.

10-18 Descrever como os microrganismos podem ser identificados por hibridização de ácidos nucleicos, *Southern blotting*, *chips* de DNA, ribotipagem e FISH.

10-19 Diferenciar chave dicotômica e cladograma.

Um esquema de classificação fornece uma lista de características e uma referência de comparação para auxiliar na identificação de um organismo. Uma vez identificado, um organismo pode ser colocado em um esquema de classificação previamente definido. Os microrganismos são *identificados* por razões práticas – por exemplo, para se determinar o tratamento apropriado para uma infecção. Eles não são identificados necessariamente pelas mesmas técnicas pelas quais foram *classificados*. A maioria dos procedimentos de identificação é facilmente realizada em um laboratório e utiliza o menor número possível de processos e testes. Os protozoários, os vermes parasitos e os fungos em geral podem ser identificados microscopicamente. A maioria dos organismos procarióticos não tem características morfológicas distintivas ou muitas variações em sua forma e tamanho. Consequentemente, os microbiologistas desenvolveram uma variedade de métodos que testam reações metabólicas e outras características que identificam os procariotos.

O *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (Manual de Bergey de Determinação Bacteriológica) tem sido amplamente utilizado como referência desde a primeira edição, publicada em 1923. O *Bergey's Manual* não classifica as bactérias de acordo com o seu parentesco evolutivo, mas sim fornece esquemas de identificação (determinativos) baseados em critérios como composição da parede celular, morfologia, coloração diferencial, necessidades de oxigênio e testes bioquímicos.[1] A maioria das bactérias e arqueias ainda não foi cultivada, e os cientistas estimam que somente 1% desses microrganismos tenha sido descoberto.

A microbiologia médica (o ramo da microbiologia que trata de patógenos humanos) dominou o interesse em microrganismos, e esse interesse está refletido em muitos esquemas de identificação. Contudo, para colocar as propriedades patogênicas das bactérias em perspectiva, das mais de 11.500 espécies listadas nas *Approved Lists of Bacterial Names*, menos de 5% são patógenos humanos.

Discutiremos a seguir vários critérios e métodos para a classificação e a identificação rotineira dos microrganismos. Além das propriedades do organismo em si, a fonte e o hábitat do isolado bacteriano são considerados como parte do processo de identificação. Em microbiologia clínica, um médico coleta uma amostra de pus ou de superfície tecidual de um paciente. A amostra é introduzida em um tubo contendo meio para transporte. Os **meios para transporte**, em geral, não são nutritivos e são projetados para prolongar a viabilidade de patógenos fastidiosos. O médico anota o tipo de espécime e os testes requeridos em um formulário de requisição laboratorial (**Figura 10.7**). Os resultados laboratoriais auxiliarão o médico a direcionar o início do tratamento (ver quadro no Capítulo 5, p. 139).

[1]Tanto o *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (ver p. 270) quanto o *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* são chamados simplesmente de *Bergey's Manual*; os títulos completos são utilizados quando a informação discutida se encontra em um, mas não no outro, por exemplo, uma tabela de identificação.

Características morfológicas

As características morfológicas (estruturais) têm auxiliado os taxonomistas na classificação de organismos nos últimos 200 anos. Os organismos superiores frequentemente são classificados de acordo com a observação de detalhes anatômicos. Contudo, muitos organismos são demasiadamente similares para serem classificados puramente por suas estruturas. Organismos que podem diferir com relação às suas propriedades metabólicas ou fisiológicas, podem parecer similares ao microscópio. Literalmente centenas de espécies de bactérias apresentam a forma de pequenos cocos ou bacilos.

Entretanto, apresentar um tamanho maior, bem como estruturas intracelulares, nem sempre significa que o processo de identificação será fácil. A pneumonia por *Pneumocystis* é a infecção oportunista mais comum na Aids e em outros pacientes imunocomprometidos. Antes da epidemia de Aids, o agente causador dessa infecção, *P. jirovecii* (antigamente conhecido como "*P. carinii*") era raramente observado em seres humanos. *Pneumocystis* não tem estruturas que podem facilmente ser utilizadas para a sua identificação (ver Figura 24.19, p. 700), e a sua posição taxonômica tem sido incerta desde a sua descoberta, em 1909. Ele foi originalmente classificado como um protozoário; contudo, em 1988, o sequenciamento do rRNA mostrou que *Pneumocystis* é, na verdade, um membro do Reino Fungi. Pesquisadores estão investigando novos tratamentos para as infecções relacionadas a esse organismo, levando em consideração o seu parentesco com os fungos.

A morfologia celular nos diz pouco sobre as relações filogenéticas. Contudo, as características ainda auxiliam na identificação de bactérias. Por exemplo, diferenças em estruturas como os endósporos ou os flagelos podem ser úteis.

Coloração diferencial

Uma das primeiras etapas para a identificação de bactérias é a coloração diferencial (ver Capítulo 3). A maioria das bactérias é gram-positiva ou gram-negativa. Outras colorações diferenciais, como a coloração acidorresistente, podem ser úteis para um grupo mais limitado de microrganismos. Lembre-se que essas colorações têm como base a composição química das paredes celulares e, portanto, não são úteis para as bactérias sem paredes ou para as arqueias com paredes incomuns. O exame microscópico de uma coloração de Gram ou de uma coloração acidorresistente é utilizado para obter informações rápidas no ambiente clínico.

Testes bioquímicos

As atividades enzimáticas são amplamente utilizadas para diferenciar as bactérias. Até mesmo as bactérias intimamente relacionadas podem, com frequência, ser separadas em espécies distintas por meio de testes bioquímicos. Por exemplo, os testes bioquímicos são utilizados para a identificação de bactérias em seres humanos e em mamíferos marinhos (ver quadros nas pp. 139 e 275). Além disso, os testes bioquímicos podem fornecer informações sobre o nicho da espécie no ecossistema. Por exemplo, uma bactéria que possa fixar o gás nitrogênio ou

REQUISIÇÃO MICROBIOLÓGICA

Lab:

Data, hora recebida:

Data: | Hora: | Tira preparada por:

Nome do médico: | Coletado por: | RG do paciente:

NÃO ESCREVER ABAIXO DESTA LINHA

USE UMA TIRA PARA CADA REQUISIÇÃO

RESULTADO DA COLORAÇÃO DE GRAM

- ☐ COCOS GRAM-POSITIVOS, GRUPOS
- ☐ COCOS GRAM-POSITIVOS, PARES/CADEIAS
- ☐ BASTONETES GRAM-POSITIVOS
- ☒ COCOS GRAM-NEGATIVOS
- ☐ BASTONETES GRAM-NEGATIVOS
- ☐ COCOBACILOS GRAM-NEGATIVOS
- ☐ LEVEDURA
- ☐ OUTROS

- ☐ SEM CRESCIMENTO
- ☐ SEM CRESCIMENTO EM___DIAS
- ☐ MICROBIOTA MISTA
- ☐ AMOSTRA COLETADA OU TRANSPORTADA DE MANEIRA INADEQUADA
- ☐ ___ TIPOS DIFERENTES DE ORGANISMOS
- ☐ NEGATIVO PARA *SALMONELLA*, *SHIGELLA* E *CAMPYLOBACTER*
- ☐ OVOS, CISTOS OU PARASITOS NÃO VISUALIZADOS
- ☒ DIPLOCOCOS GRAM-NEGATIVOS OXIDASE-POSITIVOS
- ☐ PROVÁVEL BETA STREP GRUPO A PELA BACITRACINA

ORIGEM DO ESPÉCIME

- ☐ SANGUE
- ☐ LÍQUIDO CEREBROSPINAL
- ☐ FLUIDO (especificar fonte) _____
- ☐ GARGANTA
- ☐ ESCARRO, expectorado
- ☐ OUTRO, respiratório (descrever) _____
- ☐ URINA, jato médio
- ☐ URINE, catéter de demora
- ☐ URINA, catéter reto
- ☐ URINA, primeira da manhã inteira
- ☐ URINA, outros (descrever) _____
- ☐ FEZES
- ☑ GU (especificar fonte) ___*vag.*___
- ☐ ABSCESSO (especificar fonte) _____
- ☐ TECIDO (especificar fonte) _____
- ☐ ULCERAÇÃO (especificar fonte) _____
- ☐ FERIMENTO (especificar fonte) _____
- ☐ TESTE DE ESTERILIDADE

TESTE(S) REQUISITADO(S)

Bacteriano

- ☐ **Cultura rotina**; coloração de Gram, cultura anaeróbia, teste de suscetibilidade. Strep Gp. A para a garganta.
- ☐ Cultura de *Legionella*
- ☐ *Bartonella*
- ☐ Hemocultura

Outras culturas não rotineiras

- ☐ *E. coli* O157:H7
- ☐ *Vibrio*
- ☐ *Yersinia*
- ☑ *H. ducreyi*
- ☐ *B. pertussis*
- ☐ Outras _____

Culturas de Triagem

- ☑ Gonococos
- ☐ Strep grupo B
- ☐ Strep grupo A
- ☐ Outras _____

☐ **BACILOS ACIDORRESISTENTES**

☐ **FÚNGICO**

VIRAL

- ☐ Cultura de rotina
- ☐ Herpes simples
- ☐ FA direta para _____

PARASITOLÓGICO

- ☐ Exame para parasitos e ovos intestinais
- ☐ Imunoensaio para *Giardia*
- ☐ *Cryptosporidium*
- ☐ Preparação de oxiúro
- ☐ Hemoparasitos
- ☐ Concentração de filária
- ☐ *Trichomonas*
- ☐ Outros _____

ENSAIO DE TOXINA

- ☐ *Clostridium difficile*

DIRETO (detecção de antígenos)

- ☐ Somente antígeno criptocócico ICR
- ☐ Antígenos bacterianos (especificar) _____

ESPECIAL

- ☑ Testes de antimicrobiano (CIM)

Preenchido por uma pessoa | **Preenchido por uma pessoa diferente**

Figura 10.7 Formulário de relatório de laboratório de microbiologia clínica. Em instituições de saúde, morfologia e coloração diferencial são importantes na determinação do tratamento adequado para doenças microbianas. Um clínico preenche o formulário para a identificação da amostra e testes específicos. Neste caso, uma amostra urogenital será examinada para doenças sexualmente transmissíveis. As anotações em vermelho são as indicações do técnico de laboratório para a coloração de Gram e os resultados das culturas. (A concentração inibidora mínima [CIM] de antibióticos será discutida no Capítulo 20, p. 568.)

P Pode-se suspeitar de quais doenças se o quadro de "bacilos acidorresistentes" estiver assinalado?

oxidar o enxofre elementar fornecerá nutrientes importantes para plantas e animais. Isso será discutido no Capítulo 27.

As bactérias gram-negativas entéricas são um grupo amplo e heterogêneo de microrganismos cujo hábitat natural é o trato intestinal de seres humanos e de outros animais. Essa família contém muitos patógenos que causam doenças diarreicas. Vários testes foram desenvolvidos para que os técnicos possam identificar rapidamente os patógenos envolvidos, os médicos possam prescrever o tratamento adequado e os epidemiologistas possam localizar a fonte da doença. Todos os membros da família Enterobacteriaceae são oxidase-negativos. Entre as bactérias entéricas existem membros dos gêneros *Escherichia*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Citrobacter*, e *Salmonella*. *Escherichia*, *Enterobacter* e *Citrobacter*, bactérias que fermentam a lactose produzindo ácido e gás, podem ser diferenciadas de *Salmonella* e *Shigella*, as quais não fermentam. Testes bioquímicos adicionais, como os representados na **Figura 10.8**, podem realizar a distinção entre os gêneros.

O tempo necessário para identificar bactérias pode ser reduzido consideravelmente com a utilização de meios seletivos e diferenciais ou de métodos rápidos de identificação. Meios seletivos contêm ingredientes que impedem o crescimento de organismos competidores e favorecem o crescimento daqueles desejados, e os meios diferenciais permitem que o organismo de interesse forme uma colônia que é de alguma forma distintiva (ver Capítulo 6, p. 160).

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Mortalidade em massa de mamíferos marinhos preocupa a microbiologia veterinária

Ao longo dos últimos 20 anos, milhares de mamíferos marinhos morreram inesperadamente de várias doenças infecciosas em todo o mundo. Alguns surtos e problemas importantes incluem:

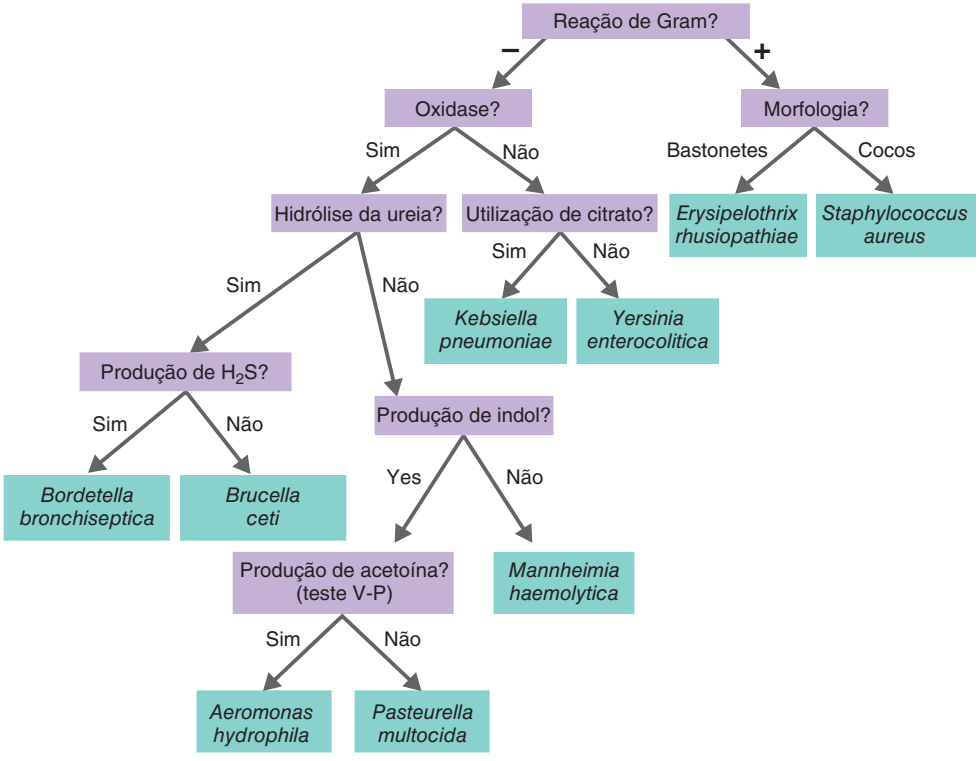
- As mortes de mais de 500 golfinhos ao longo da costa do meio Atlântico, devido à infecção por *Brucella* sp. entre 2010 e 2013.
- O declínio recente da população de lontras marinhas da Califórnia, decorrente de toxoplasmose e da infecção por outras espécies bacterianas responsáveis por uma taxa de mortalidade de 40%.
- A morte de mais de 100 focas ao longo da costa da Nova Inglaterra, em 2011, possivelmente devido à infecção por *influenza* A H3N8.
- As mortes, em 2013, de centenas de golfinhos nariz-de-garrafa no Oceano Atlântico, decorrentes da infecção por morbilivírus de cetáceos, provavelmente transmitidos aos golfinhos por baleias-piloto.
- O grande número de patógenos oportunistas, incluindo 55 espécies de *Vibrio*, encontrado em golfinhos.

As informações são raras

Essas questões são uma preocupação da microbiologia veterinária, campo da microbiologia médica que até recentemente era negligenciado. Enquanto as doenças de animais como gado, frangos e martas foram estudadas, em parte devido à sua disponibilidade aos pesquisadores, a microbiologia dos animais silvestres, em especial dos mamíferos marinhos, é um campo relativamente emergente. Coletar amostras de animais que vivem em oceano aberto e realizar análises bacteriológicas é bastante difícil. Hoje, os animais estudados são aqueles que ficaram encalhados ou aqueles que vêm até a costa para a reprodução, como o leão-marinho do norte.

Os microbiologistas estão identificando as bactérias nos mamíferos marinhos utilizando baterias de testes convencionais (ver figura) e dados genômicos de espécies conhecidas. Novas espécies de bactérias têm sido encontradas em mamíferos marinhos utilizando a técnica de FISH (ver página 283).

Os microbiologistas veterinários esperam que o aumento dos estudos sobre a microbiologia dos animais silvestres, incluindo mamíferos marinhos, promova uma melhoria no manejo da vida selvagem e também forneça modelos para estudos de doenças humanas.



Testes bioquímicos utilizados na identificação de espécies selecionadas de patógenos humanos isolados de mamíferos marinhos.

P Considere que você tenha isolado um bastonete gram-negativo, oxidase-positivo, indol-negativo e que não produz urease ou acetoína. Qual é essa bactéria?

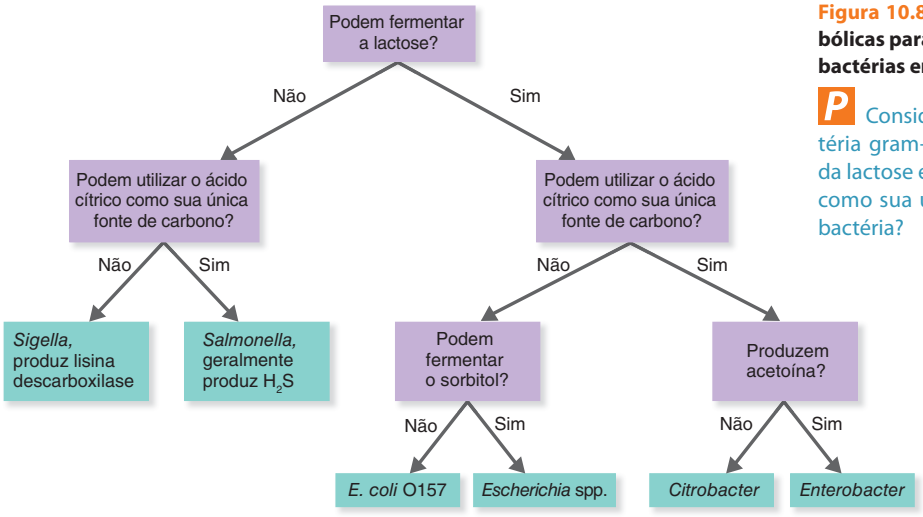


Figura 10.8 Utilização de características metabólicas para identificar gêneros selecionados de bactérias entéricas.

P Considere que você tenha isolado uma bactéria gram-negativa que produz ácido a partir da lactose e que não pode utilizar o ácido cítrico como sua única fonte de carbono. Qual é essa bactéria?

O *Bergey's Manual* não avalia a importância relativa de cada teste bioquímico ou de linhagens comumente descritas. Ao diagnosticar uma infecção, o médico deve identificar uma espécie em particular e até uma linhagem específica para prosseguir com o tratamento apropriado. Para isso, séries específicas de testes bioquímicos foram desenvolvidas para a identificação rápida em laboratórios hospitalares. Sistemas de testes rápidos foram desenvolvidos para leveduras e outros fungos, assim como para bactérias.

Métodos rápidos de identificação são produzidos para grupos de bactérias de importância médica, como as entéricas. Essas ferramentas são projetadas para realizar vários testes bioquímicos simultaneamente e podem identificar bactérias em 4 a 24 horas. Isso algumas vezes é chamado de **identificação numérica**, uma vez que os resultados de cada teste correspondem a um número. Na forma mais simples, a um teste positivo pode ser dado o valor de 1 e a um teste negativo, o valor de 0. Na maioria dos *kits* comerciais de testes, os resultados correspondem a números na faixa de 1 a 4, com base na confiabilidade e importância relativa de cada teste, e o resultado total é comparado com um banco de dados de organismos conhecidos.

No exemplo mostrado na **Figura 10.9**, uma bactéria entérica desconhecida é inoculada em um tubo projetado para realizar 15 testes bioquímicos. Após a incubação, os resultados em cada compartimento são registrados. Observe que para cada teste é atribuído um valor; um número de identificação é gerado a partir da soma das pontuações de todos os testes. A fermentação da glicose é importante, assim, uma reação positiva recebe o valor de 4, comparada à produção de indol, que recebe o valor de 1.

Uma interpretação computadorizada dos resultados simultâneos dos testes é essencial e é fornecida pelo fabricante. Uma limitação dos testes bioquímicos é que as mutações e a aquisição de plasmídeos podem resultar em linhagens com características diferentes. A menos que um grande número de testes seja realizado, um organismo poderia ser identificado de maneira correta.

Caso clínico

Um laboratório não pode simplesmente realizar uma coloração de Gram para identificar um patógeno bacteriano em uma amostra de fezes. O grande número de bastonetes gram-negativos os tornariam indistinguíveis em uma coloração de Gram realizada diretamente da amostra. A amostra de fezes deve, primeiramente, ser cultivada em meios seletivos e diferenciais, para que possa ser realizada a distinção das bactérias nas fezes. A amostra de fezes de Mônica é cultivada em ágar sulfito de bismuto. Colônias negras aparecem no ágar após 24 horas.

Bactérias gram-positivas podem crescer neste meio? Consulte o Capítulo 6 se precisar de uma dica.

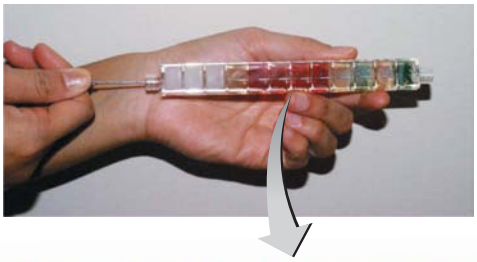
266 276 278 281 284 285

Sorologia

A **sorologia** é a ciência que estuda o soro e as respostas imunes que são evidenciadas no soro (ver Capítulo 18). Os microrganismos são antigênicos; isto é, aqueles que entram no corpo de um animal estimulam a produção de anticorpos. Os anticorpos são proteínas que circulam no sangue e se combinam de maneira altamente específica às bactérias que causaram a sua produção. Por exemplo, o sistema imune de um coelho inoculado com as bactérias mortas da febre tifoide (antígenos) responde com a produção de anticorpos, contra as bactérias da tifoide. Soluções desses anticorpos utilizadas na identificação de muitos microrganismos de importância médica, encontram-se disponíveis comercialmente; esse tipo de solução é chamado de **antissoro**. Se uma bactéria desconhecida é isolada de um paciente, ela pode ser testada com um antissoro conhecido e, com frequência, é identificada rapidamente.

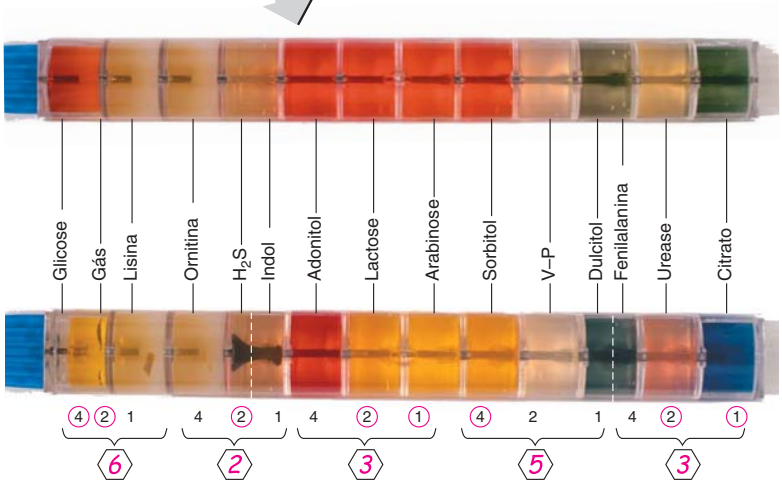
Em um procedimento chamado de **teste de aglutinação em lâmina**, amostras de uma bactéria desconhecida são

1 Um tubo contendo meio para 15 testes bioquímicos é inoculado com uma bactéria entérica desconhecida.



2 Após a incubação, o tubo é observado para a análise dos resultados.

3 O valor para cada teste positivo é circulado, e a pontuação de cada grupo é somada para se obter o número de identificação.



4 Ao comparar o número de identificação resultante com um perfil computadorizado concluímos que o organismo no tubo é *Citrobacter freundii.*

Número de identificação	Microrganismo	Resultados atípicos dos testes
62352	*Citrobacter freundii*	Citrato
62353	*Citrobacter freundii*	Nenhum

Figura 10.9 Tipo de método de identificação rápida para bactérias: teste EnteroPluri da BD Diagnostics. Este exemplo mostra os resultados para uma linhagem típica de *C. freundii*; contudo, outras linhagens podem produzir resultados diferentes para os testes, os quais estão listados na coluna de Resultados atípicos.

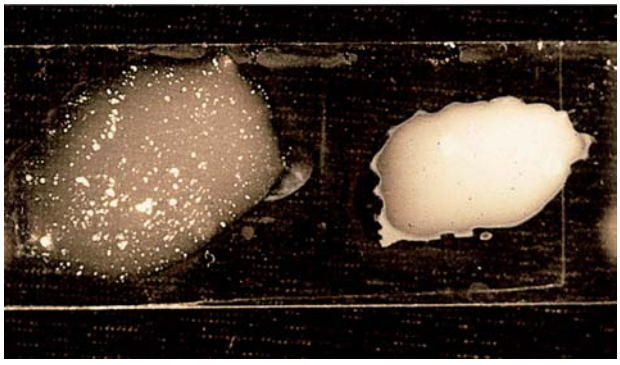
P Como uma mesma espécie pode apresentar dois números diferentes de identificação?

colocadas em uma gota de solução salina em várias lâminas. A seguir, diferentes antissoros conhecidos são adicionados a cada amostra. As bactérias aglutinam-se (agregam-se) quando misturadas aos anticorpos que são produzidos em resposta a essa espécie ou linhagem de bactéria; um teste positivo é indicado pela presença de aglutinação. Testes de aglutinação em lâmina positivos e negativos são mostrados na **Figura 10.10**.

Os **testes sorológicos** podem diferenciar não somente espécies microbianas, mas também linhagens dentro de uma espécie. Linhagens que apresentam diferentes antígenos são chamadas de **sorotipos**, **sorovares** ou **biovares**. Ver discussão sobre os sorovares de *Escherichia* e *Salmonella*, página 299. Como mencionado no Capítulo 1, Rebecca Lancefield foi capaz de classificar os sorotipos dos estreptococos pelo estudo de suas reações sorológicas. Ela descobriu que os diferentes antígenos nas paredes celulares de vários sorotipos de estreptococos estimulam a formação de diferentes anticorpos. Por outro lado, como bactérias intimamente relacionadas também produzem alguns dos mesmos antígenos, os testes sorológicos podem ser utilizados para a triagem de isolados bacterianos para possíveis semelhanças. Se um antissoro reage com as proteínas de diferentes espécies ou linhagens bacterianas, essas bactérias podem ser testadas posteriormente para a análise de parentesco.

O teste sorológico foi utilizado para determinar se o aumento no número de casos de fasceíte necrosante nos Estados Unidos e na Inglaterra, desde 1987, era devido a uma fonte comum de infecção. Nenhuma fonte comum foi encontrada, mas houve um aumento em dois sorotipos de *Streptococcus pyogenes*, que foram denominados bactérias "comedoras de carne".

O teste chamado de **ensaio imunoadsorvente ligado à enzima** (**ELISA**, de *enzyme-linked immunosorbent assay*) é amplamente utilizado por ser um teste rápido e porque pode ser lido por um computador (**Figura 10.11**; ver também a Figura 18.14, p. 510). Em um ELISA direto, anticorpos conhecidos são colocados (e aderem-se) em canaletas de uma microplaca, e um tipo desconhecido de bactéria é adicionado a cada canaleta.



(a) Teste positivo **(b)** Teste negativo

Figura 10.10 Teste de aglutinação em lâmina. (a) Em um teste positivo, a aparência granulosa deve-se ao agrupamento (aglutinação) das bactérias. **(b)** Em um teste negativo, as bactérias ainda estão uniformemente distribuídas na solução salina e no antissoro.

P A aglutinação ocorre quando as bactérias são misturadas à(ao) _____.

A reação entre os anticorpos conhecidos e as bactérias fornece uma identificação das bactérias. Um ELISA é utilizado no diagnóstico de Aids para detectar a presença de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus que causa a Aids (ver Figura 19.13, p. 535).

Outro teste sorológico, o ***Western blotting***, também é utilizado para identificar anticorpos no soro de um paciente (**Figura 10.12**). A infecção por HIV é confirmada pelo *Western blotting*, e a doença de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi*, frequentemente é diagnosticada por *Western blot*.

Fagotipagem

Assim como o teste sorológico, a fagotipagem procura semelhanças entre as bactérias. Ambas as técnicas são úteis para localizar a origem e rastrear o curso do surto de uma doença. A **fagotipagem** é um teste para determinar a quais fagos uma bactéria é suscetível. Os bacteriófagos (fagos) são vírus de bactérias que geralmente causam a lise das células bacterianas que eles infectam (Capítulo 13, p. 369). Eles são altamente especializados, pois infectam apenas membros de uma espécie em particular, ou mesmo linhagens particulares dentro de uma espécie. Uma linhagem bacteriana pode ser suscetível a dois fagos diferentes, ao passo que outra linhagem da mesma espécie pode ser suscetível a esses dois fagos e a mais um terceiro. Os bacteriófagos serão discutidos no Capítulo 13.

As fontes de infecções associadas a alimentos podem ser rastreadas por fagotipagem. Uma versão desse procedimento começa com uma placa totalmente recoberta por bactérias crescendo em ágar. Uma gota de cada tipo diferente de fago é colocada sobre a bactéria. Se os fagos forem capazes de infectar e lisar as células bacterianas, ocorrerá uma falha no crescimento bacteriano (chamada de placa de lise) representada por áreas claras (**Figura 10.13**). Esse teste mostra, por exemplo, que bactérias isoladas de um corte cirúrgico têm o mesmo perfil de sensibilidade ao fago que aquelas isoladas do cirurgião ou das enfermeiras. Esse resultado estabelece que o cirurgião ou a enfermeira é a fonte da infecção.

Caso clínico

O ágar sulfito de bismuto inibe o crescimento de bactérias gram-positivas; ele é utilizado para realizar a distinção entre bactérias gram-negativas. A cultura da amostra de fezes de Mônica revelou que ela havia sido infectada pela bactéria *Salmonella*. Existem apenas duas espécies de *Salmonella*: *S. enterica* e *S. bongori*. A infecção de Mônica é causada pela espécie *S. enterica*; no entanto, existem mais de 2.500 sorovares de *S. enterica* que podem infectar seres humanos. Ao receber os resultados do laboratório, a enfermeira de Mônica aciona o Departamento de Saúde de Nevada para informá-los do diagnóstico de sua paciente e para advertir que o amigo de Mônica apresenta os mesmos sintomas. É importante que o departamento de saúde identifique o sorovar em questão para determinar se existe um surto em andamento oriundo de uma fonte e para rastrear essa origem.

Como o departamento de saúde identificará o sorovar correto de *S. enterica*?

266 276 278 281 284 285

Figura 10.11 Teste de ELISA.

P Quais as semelhanças entre o teste de aglutinação em lâmina e o teste de ELISA?

(a) A Técnica que utiliza micropipeta para adicionar amostras em microplaca para teste de ELISA.

(b) Os resultados do ELISA são, em seguida, lidos por um computador.

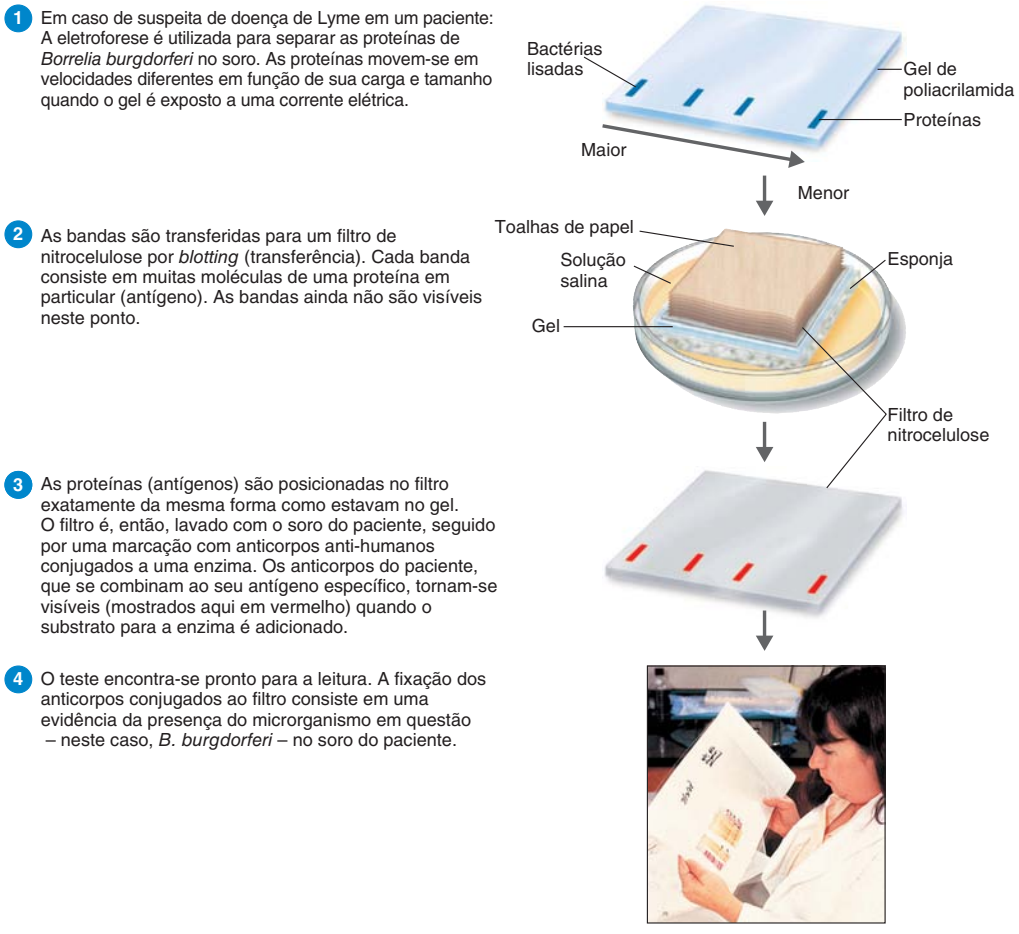


Figura 10.12 ***Western blot.*** As proteínas separadas por eletroforese podem ser detectadas por suas reações com os anticorpos.

P Dê o nome de duas doenças que podem ser diagnosticadas por *Western blotting*.

Perfil de ácidos graxos

As bactérias sintetizam uma ampla variedade de ácidos graxos, e, em geral, eles são constantes para uma espécie em particular. Sistemas comerciais têm sido projetados para separar os ácidos graxos celulares e os comparar ao perfil de ácidos graxos de organismos conhecidos. Perfis de ácidos graxos, chamados de **FAME** (do inglês, *fatty acid methyl ester* [ésteres metílicos de ácidos graxos], são amplamente utilizados em laboratórios clínicos e de saúde pública.

Citometria de fluxo

A **citometria de fluxo** pode ser utilizada para identificar bactérias em uma amostra sem a necessidade de cultivo. Em um *citômetro de fluxo*, um fluido em movimento contendo as bactérias é pressionado por uma pequena abertura (ver Figura 18.12, p. 509). O método mais simples detecta a presença das bactérias pela diferença da condutividade elétrica entre as células e o meio ambiente circundante. Se o fluido passando pela abertura é iluminado por um *laser*, a dispersão da luz fornece informações sobre o tamanho, a forma, a densidade e a superfície da célula, que serão analisadas por um computador. A fluorescência pode ser utilizada para se detectar células naturalmente fluorescentes, como *Pseudomonas*, ou células marcadas por corantes fluorescentes.

Um teste que utilize a citometria de fluxo para detectar a presença de *Listeria* no leite poderia economizar tempo, uma vez que a bactéria não precisaria ser cultivada para a identificação. Os anticorpos contra *Listeria* podem ser marcados com um corante fluorescente e adicionados ao leite a ser testado. O leite é passado por um citômetro de fluxo, que registra a fluorescência das células marcadas com anticorpos.

Composição de bases do DNA

Os taxonomistas podem utilizar a **composição de bases do DNA** de um organismo para tirar conclusões acerca de seu parentesco. Essa composição de bases é geralmente expressa como a porcentagem de guanina mais citosina (G + C). A composição de bases de uma única espécie é teoricamente uma propriedade fixa; portanto, uma comparação do conteúdo

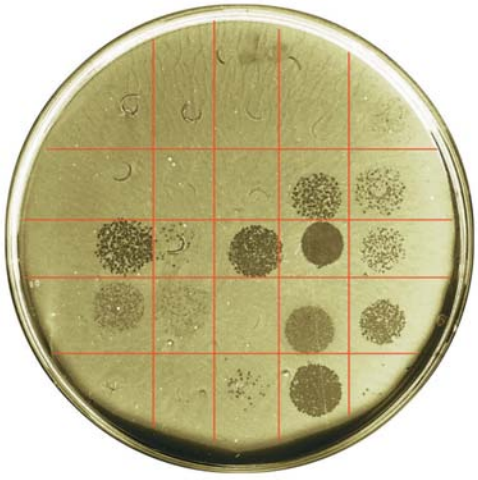


Figura 10.13 Fagotipagem de uma linhagem de *Salmonella enterica*. A linhagem testada foi cultivada por toda a placa. Placas, ou áreas de lise, foram produzidas pelos bacteriófagos, indicando que a linhagem era sensível à infecção por esses fagos. A fagotipagem é utilizada para distinguir sorotipos de *S. enterica* e tipos de *Staphylococcus aureus*.

P O que é identificado na fagotipagem?

de G + C de diferentes espécies pode revelar o grau de parentesco entre elas. Cada guanina (G) no DNA tem uma citosina (C) complementar (ver Capítulo 8). Similarmente, cada adenina (A) no DNA tem uma timina (T) complementar. Portanto, a porcentagem de bases de DNA que consistem em pares GC também nos fornece a porcentagem de pares AT (GC + AT = 100%). Dois organismos que são intimamente relacionados e possuem muitos genes idênticos ou similares apresentarão quantidades similares de várias bases de seu DNA. No entanto, se houver uma diferença de mais de 10% em sua porcentagem de pares GC (p. ex., se o DNA de uma bactéria apresentar 40% GC e o da outra bactéria 60% GC), então esses dois organismos provavelmente não são relacionados. É claro que dois organismos que apresentem a mesma porcentagem de GC não necessariamente são intimamente relacionados; outros dados são necessários para se tirar conclusões acerca de suas relações filogenéticas.

Durante a última década, a comparação de sequências de DNA conduziu a grandes avanços na reclassificação de espécies conhecidas e na identificação de novas espécies. As sequências genéticas de centenas de organismos estão compiladas em bases de dados que podem ser utilizadas *online* por meio do BioProject.

Fingerprinting de DNA

Determinar a sequência completa de bases do DNA de um organismo é impraticável para fins de identificação laboratorial, devido à grande quantidade de tempo que se faz necessária. Contudo, a utilização de enzimas de restrição permitiu aos pesquisadores comparar as sequências de bases de organismos diferentes. As enzimas de restrição clivam uma molécula de DNA cada vez que uma sequência de bases específica ocorre, produzindo fragmentos de restrição (como discutido no Capítulo 9, p. 254). Por exemplo, a enzima *Eco*RI cliva o DNA no local da seta na sequência

$$\begin{array}{l} \ldots \mathrm{G}^{\downarrow}\mathrm{A\ A\ T\ T\ C} \ldots \\ \ldots \mathrm{C\ T\ T\ AA}_{\uparrow}\mathrm{G} \ldots \end{array}$$

Nessa técnica, o DNA de dois microrganismos é tratado com a mesma enzima de restrição, e os fragmentos de restrição (RFLPs) produzidos são separados por eletroforese, produzindo um ***fingerprint* de DNA**, que é uma impressão digital do DNA (ver Figura 9.17, p. 256). A comparação do número e do tamanho dos fragmentos de restrição produzidos por diferentes organismos fornece informações acerca de suas semelhanças e diferenças genéticas; quanto mais similares forem os perfis, ou *DNA fingerprints*, mais intimamente relacionados deverão ser os organismos (**Figura 10.14**).

O *fingerprinting* de DNA é utilizado para determinar a fonte de infecções hospitalares. Em um hospital, os pacientes submetidos à cirurgia de desvio de coronária desenvolveram infecções causadas por *Gordonia bronchialis*. O *fingerprinting* de DNA das bactérias dos pacientes e da bactéria isolada de uma das enfermeiras foi idêntico. O hospital foi, então, capaz de interromper a cadeia de transmissão dessa infecção recomendando à enfermeira a utilização de técnicas de assepsia.

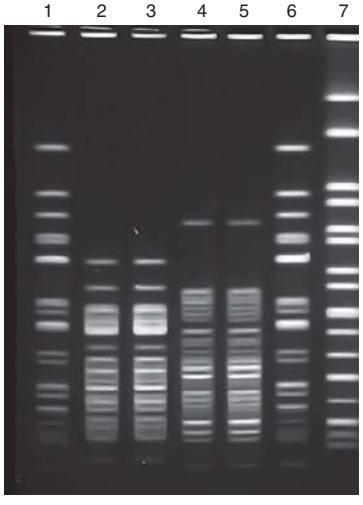


Figura 10.14 *Fingerprinting* de DNA. O DNA de sete bactérias diferentes foi digerido com a mesma enzima de restrição. Cada produto de clivagem foi colocado em uma canaleta diferente (origem) do gel de agarose. Uma corrente elétrica foi aplicada a seguir no gel para separar os fragmentos por tamanho e carga elétrica. O DNA foi visualizado por coloração com um corante que fluoresce sob luz ultravioleta. A comparação das canaletas mostra que as amostras de DNA (e, portanto, as bactérias) das canaletas 2 e 3; 4 e 5; e 1 e 6 são idênticas.

P O que é um RFLP?

O *fingerprinting* de DNA levou a um interesse na descoberta de alguns genes que estão presentes em todas as espécies e que proporcionam uma grande variação entre elas. Iniciadores para esses genes poderiam ser utilizados em uma PCR, a fim de se produzir um *código de barras de DNA* para cada espécie. Isso foi inicialmente proposto em 2003 para espécies eucarióticas, mas os 6 a 9 genes necessários para a identificação de bactérias ainda não foram encontrados.

Testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs, de *nucleic acid amplification tests*)

Quando um microrganismo não pode ser cultivado por métodos convencionais, o agente responsável por uma doença infecciosa talvez não possa ser identificado. Contudo, os **testes de amplificação de ácidos nucleicos** (**NAATs**) podem ser utilizados para aumentar a quantidade de DNA microbiano a níveis que possam ser detectados por eletroforese em gel. Os NAATs utilizam a PCR, a PCR de transcrição reversa e o PCR em tempo real (ver Capítulo 9, p. 243). Se um iniciador para um microrganismo específico é utilizado, a presença de DNA amplificado indica que o microrganismo está presente.

Em 1992, pesquisadores utilizaram a PCR para determinar o agente causador da doença de Whipple, uma bactéria que era antes desconhecida e atualmente é denominada *Tropheryma whipplei*. A doença de Whipple foi primeiramente descrita em 1907, por George Whipple, como um distúrbio dos sistemas gastrintestinal e nervoso causado por um bacilo desconhecido. Ninguém foi capaz de cultivar a bactéria para permitir sua identificação, e, assim, a PCR fornece o único método confiável de diagnóstico e tratamento para essa doença.

Nos últimos anos, a PCR permitiu várias descobertas. Por exemplo, em 1992, Raul Cano utilizou a PCR para amplificar o DNA da bactéria *Bacillus* do âmbar, que tinha de 25 a 40 milhões de anos. Esses iniciadores foram produzidos a partir das sequências de rRNA de *B. circulans,* para amplificar o DNA que codifica o rRNA da bactéria no âmbar. Esses iniciadores são capazes de amplificar o DNA de outras espécies de *Bacillus*, porém não amplificam o DNA de outras bactérias que poderiam estar presentes, como *Escherichia* ou *Pseudomonas.* O DNA foi sequenciado após a amplificação. Essa informação foi utilizada para determinar as relações entre as bactérias ancestrais e as bactérias atuais.

Em 1993, com a técnica de PCR, microbiologistas identificaram que um *Hantavirus* era a causa de um surto de febre hemorrágica no sudoeste americano. A identificação foi feita em um tempo recorde – menos de duas semanas. A PCR foi utilizada, em 1994, para identificar o agente causador de uma nova doença transmissível por carrapatos (erliquiose granulocítica humana), a bactéria *Ehrlichia chaffeensis* (p. 291). A PCR também é utilizada para identificar a fonte do vírus da raiva (ver quadro no Capítulo 22, p. 625).

Em 2013, cientistas de saúde pública utilizaram a PCR em tempo real para identificar uma nova linhagem do vírus *influenza* H7N9.

Caso clínico

Os sorovares de *Salmonella* são identificados por meio de sorotipagem utilizando um antissoro contra sorovares previamente isolados. O departamento de saúde identifica o sorovar; Mônica e seu amigo foram infectados pela bactéria *Salmonella tennessee*. Neste momento, o departamento de saúde encontra-se inundado por inúmeras ligações; 27 casos adicionais de infecções por *Salmonella tennessee* foram identificados e relatados oriundos de todo o estado de Nevada.

Como o departamento de saúde pode determinar se esses 29 casos estão relacionados?

266 276 278 281 284 285

Hibridização de ácidos nucleicos

Se uma molécula de dupla-fita de DNA é exposta ao calor, as fitas complementares se separarão assim que as ligações de hidrogênio entre as bases se quebrarem. Se as fitas simples são então resfriadas lentamente, elas se unirão novamente para formar uma molécula de dupla-fita idêntica à dupla-fita original. (Essa união ocorre porque as fitas simples têm sequências complementares.) Quando essa técnica é aplicada para separar fitas de DNA de dois organismos diferentes, é possível determinar a extensão da semelhança entre as sequências de bases desses dois organismos. Esse método é conhecido como **hibridização de ácidos nucleicos**. O procedimento considera que, se duas espécies são similares ou relacionadas, a maior parte das sequências dos seus ácidos nucleicos também será similar. O procedimento mensura a habilidade das fitas de DNA de um organismo de hibridizar (ligar-se por pareamento de bases complementares) com as fitas de DNA de outro organismo (**Figura 10.15**). Quanto maior o grau de hibridização, maior o grau de parentesco.

Reações similares de hibridização podem ocorrer entre qualquer cadeia de fita simples de ácidos nucleicos: DNA-DNA, RNA-RNA, DNA-RNA. Um RNA transcrito hibridizará com o molde separado de DNA para formar uma molécula híbrida DNA-RNA. As reações de hibridização de ácidos nucleicos são a base de diversas técnicas (descritas a seguir) que são utilizadas para detectar a presença de microrganismos e identificar organismos desconhecidos.

Southern blotting

A hibridização de ácidos nucleicos pode ser utilizada na identificação de microrganismos desconhecidos por ***Southern blotting*** (ver Figura 9.16, p. 255). Além disso, métodos rápidos de identificação utilizando **sondas de DNA** estão sendo desenvolvidos. Um dos métodos envolve a clivagem do DNA extraído de *Salmonella* em fragmentos, utilizando uma enzima de restrição, e, em seguida, a seleção de um fragmento específico para ser a sonda de identificação da *Salmonella* (**Figura 10.16**). Esse fragmento deve ser capaz de hibridizar com o DNA de todas as linhagens

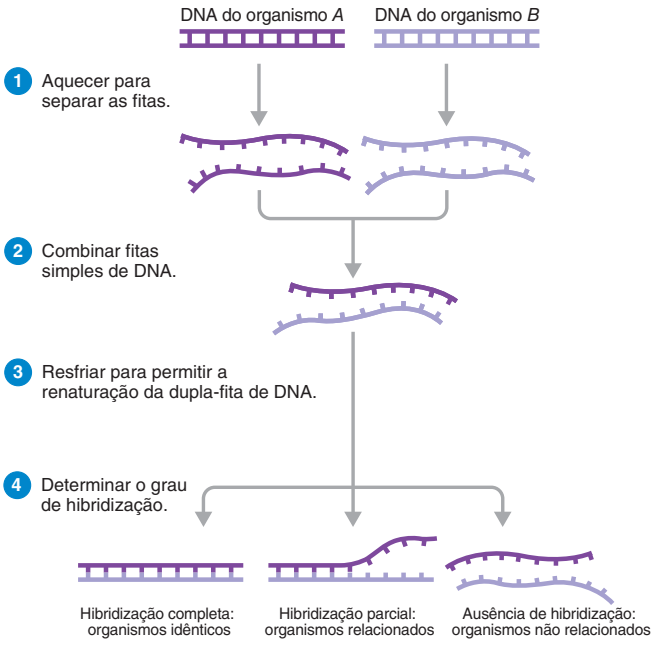
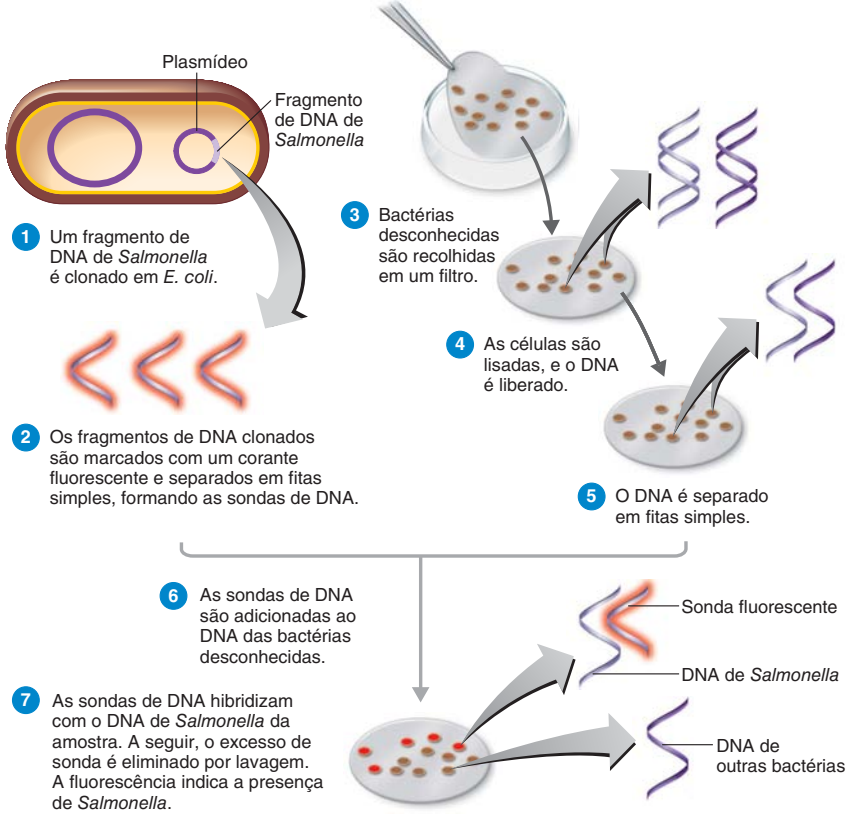


Figura 10.15 Hibridização DNA-DNA. Quanto maior a quantidade de pareamento entre as fitas de DNA de organismos diferentes (hibridização), mais intimamente relacionados estão os organismos.

P Qual é a base teórica das sondas de DNA?

Figura 10.16 Sonda de DNA utilizada para a identificação de uma bactéria. O *Southern blotting* é utilizado para detectar um DNA específico. Esta modificação do *Southern bloting* é utilizada para detectar *Salmonella*.

P Por que a sonda de DNA e o DNA celular hibridizam?



de *Salmonella*, mas não com o DNA de outras bactérias entéricas intimamente relacionadas.

Chips de DNA

Uma tecnologia nova e empolgante é o ***chip* de DNA**, ou **microarranjo**, que pode detectar rapidamente um patógeno no hospedeiro ou no meio ambiente pela identificação de um gene específico desse patógeno (**Figura 10.17**). O *chip* de DNA é composto de sondas de DNA. Uma amostra contendo DNA de um organismo desconhecido é marcada com um corante fluorescente e adicionada ao *chip*. A hibridização entre a sonda de DNA e o DNA na amostra é detectada por fluorescência.

Ribotipagem e sequenciamento de RNA ribossomal

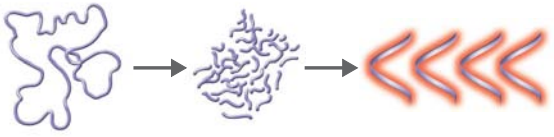
A **ribotipagem** hoje é utilizada para determinar as relações filogenéticas entre os organismos. Existem várias vantagens de se usar o rRNA. Primeiro, todas as células contêm ribossomos. Segundo, os genes de RNA têm sofrido poucas mudanças ao longo do tempo, de modo que todos os membros de um domínio, filo e, em alguns casos, gênero têm a mesma sequência "assinatura" em seu rRNA. O rRNA utilizado com mais frequência é um componente da menor porção dos ribossomos. Uma terceira vantagem do sequenciamento de rRNA é que as células não precisam ser cultivadas em laboratório.

O DNA pode ser amplificado por PCR utilizando-se um iniciador de RNA para as sequências específicas de assinatura. Os fragmentos amplificados são posteriormente clivados com uma ou mais enzimas de restrição e separados por eletroforese. Os perfis de bandas resultantes podem ser comparados. A seguir, os genes de rRNA nos fragmentos amplificados podem ser sequenciados para determinar as relações evolutivas entre os organismos. Essa técnica é útil para classificar um organismo recentemente descoberto com relação ao domínio ou filo, ou para determinar os tipos gerais de organismos presentes em um ambiente. Contudo, mais sondas específicas (ver p. 249) são necessárias para identificar espécies individuais.

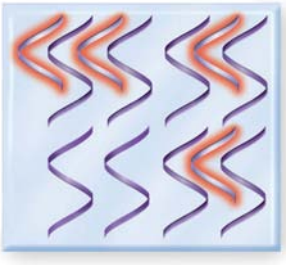
Hibridização fluorescente *in situ* (FISH, de *fluorescent in situ hybridization*)

Sondas de RNA ou DNA marcadas com um corante fluorescente são utilizadas para corar microrganismos presentes em um determinado local, ou *in situ*. Essa técnica é denominada **hibridização fluorescente *in situ***, ou **FISH**. As células são tratadas de maneira que a sonda entre na célula e reaja com o DNA-alvo na célula (*in situ*). A FISH é utilizada para determinar a identidade, a abundância e a atividade relativa dos microrganismos em um ambiente, podendo ser utilizada também para detectar bactérias que ainda não foram cultivadas. Utilizando a FISH, pesquisadores descobriram uma bactéria minúscula, chamada de *Pelagibacter*, no oceano e determinaram que ela é relacionada às riquétsias (p. 293). As sondas estão bem desenvolvidas, e a FISH pode ser utilizada na detecção de bactérias em água potável ou em um paciente antes das 24 horas, ou mais, normalmente requeridas para o cultivo bacteriano (**Figura 10.18**).

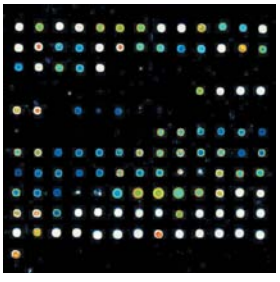
(a) Um *chip* de DNA pode ser fabricado de modo a conter centenas de milhares de sequências de DNA de fitas simples sintéticas. Considere que cada sequência de DNA é exclusiva para um gene diferente.



(b) O DNA desconhecido de uma amostra é separado em fitas simples, clivado enzimaticamente e marcado com um corante fluorescente.



(c) O DNA desconhecido é inserido no *chip* e se hibridiza com o DNA do *chip*.



(d) O DNA marcado se ligará somente ao DNA complementar no *chip*. O DNA ligado será detectado por meio de seu corante fluorescente e analisado por um computador. Neste microarranjo para os genes de resistência a antimicrobianos de *Salmonella*, as sondas para os genes de resistência a antibióticos específicos de *S. typhimurium* são apresentadas em verde, e aquelas específicas para *S. typhi* são apresentadas em vermelho, e os genes de resistência a antibióticos encontrados em ambos os sorovares aparecem em amarelo/cor de laranja.

Figura 10.17 *Chip* de DNA. Este *chip* de DNA contém sondas para genes de resistência a antibióticos. Ele é utilizado para detectar bactérias resistentes em amostras coletadas de animais de fazendas ou de abatedouros.

P O que está contido no *chip* que o torna específico para um microrganismo em particular?

Unindo os métodos de classificação

As características morfológicas, as colorações diferenciais e os testes bioquímicos eram as únicas ferramentas de identificação disponíveis até pouco tempo atrás. Avanços tecnológicos estão tornando possível a utilização das técnicas de análise de ácidos nucleicos, antes reservadas para a classificação, como rotina para identificação. As informações sobre os microrganismos obtidas são utilizadas na identificação e classificação dos organismos. Dois métodos de utilização dessas informações são descritos a seguir.

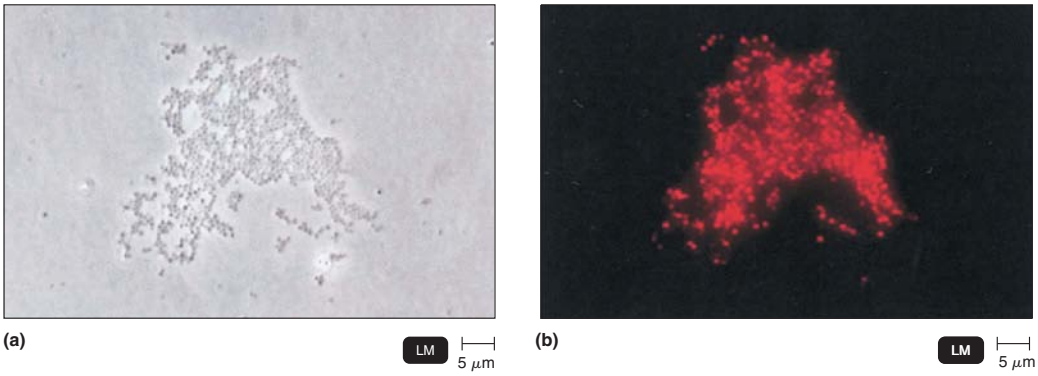
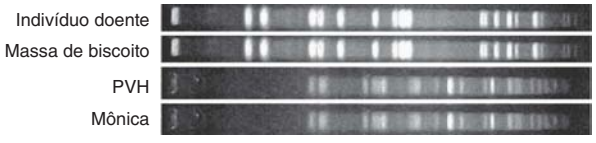


Figura 10.18 FISH, ou hibridização fluorescente *in situ*. Uma sonda de DNA ou RNA ligada a um corante fluorescente é utilizada para identificar cromossomos. As bactérias visualizadas por microscopia de contraste de fase **(a)** são identificadas por uma sonda fluorescente que se hibridiza com uma sequência de DNA específica de *Staphylococcus aureus* **(b)**.

P O que é marcado utilizando a técnica de FISH?

Caso clínico

As amostras de *Salmonella* isoladas de cada um dos 29 indivíduos infectados foram enviadas ao laboratório de saúde pública do estado para a realização do *fingerprinting* de DNA. Os *fingerprinting* de DNA, por sua vez, foram enviados ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC). No CDC, um programa de computador compara cada um dos *fingerprinting* de DNA de *Salmonella* para determinar se todos os 29 casos de *Salmonella tennessee* são idênticos. Neste ponto, o CDC havia recebido mais de 400 amostras oriundas de 20 estados, indicando a existência de um potencial surto nacional. Abaixo está uma figura do *fingerprinting* de DNA de *Salmonella* de Mônica, juntamente com o *fingerprinting* de DNA de outras amostras.



O que o CDC pode concluir sobre o surto com base nesses *fingerprints* de DNA?

266 276 278 281 284 285

Chaves dicotômicas

As **chaves dicotômicas** são amplamente utilizadas para identificação. Em uma chave dicotômica, a identificação é baseada em questões sucessivas, e cada questão tem duas respostas possíveis (*dicotômico* significa cortado em dois). Após responder uma das questões, o pesquisador é direcionado à outra questão até que o organismo seja identificado. Embora essas chaves tenham pouco a ver com relações filogenéticas, elas são valiosas para a identificação. Por exemplo, a chave dicotômica para uma bactéria poderia começar com uma característica facilmente determinável, como a forma da célula, e conduzir para a sua capacidade de fermentar um açúcar. As chaves dicotômicas são mostradas na Figura 10.8 e nos quadros Aplicações da microbiologia, nas páginas 139 e 275.

Cladogramas

Cladogramas são mapas que mostram as relações evolutivas entre os organismos (*clado-* significa ramificação). Cladogramas são mostrados nas Figuras 10.1 e 10.6. Cada ponto de ramificação é definido por uma característica compartilhada por várias espécies daquele ramo. Historicamente, os cladogramas para vertebrados são produzidos utilizando-se evidências fósseis; no entanto, sequências de rRNA hoje estão sendo utilizadas a fim de se confirmar essas suposições. Como já dissemos, a maioria dos microrganismos não forma fósseis; portanto, o sequenciamento de rRNA é utilizado principalmente na construção de cladogramas para microrganismos. A menor subunidade de rRNA utilizada tem 1.500 bases, e os programas de computador fazem os cálculos. As etapas para a construção de um cladograma são mostradas na **Figura 10.19**.

1. Duas sequências de rRNA são alinhadas.
2. A porcentagem de semelhança entre as sequências é calculada.
3. Em seguida, as ramificações horizontais são desenhadas em um comprimento proporcional à porcentagem de semelhança calculada. Todas as espécies além de um nó (ponto de ramificação) têm sequências de rRNA similares, sugerindo que são provenientes de um ancestral posicionado neste nó.

Figura 10.19 Construindo um cladograma.

P Por que *L. brevis* e *L. acidophilus* ramificam-se do mesmo nó?

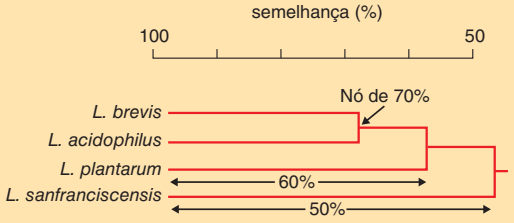
1 Determine a sequência de bases em uma molécula de rRNA para cada organismo. Apenas uma sequência curta de bases é mostrada neste exemplo.

Lactobacillus brevis	AGUCCAGAGC
L. sanfranciscensis	GUAAAAGAGC
L. acidophilus	AGCGGAGAGC
L. plantarum	ACGUUAGAGC

2 Calcule a porcentagem de semelhança das bases nucleotídicas entre os pares de espécies. Por exemplo, existe uma semelhança de 70% entre as sequências de *L. brevis* e *L. acidophilus*.

	Porcentagem de semelhança
L. brevis → *L. sanfranciscensis*	50%
L. brevis → *L. acidophilus*	70%
L. brevis → *L. plantarum*	60%
L. sanfranciscensis → *L. acidophilus*	50%
L. sanfranciscensis → *L. plantarum*	50%
L. plantarum → *L. acidophilus*	60%

3 Construa um cladograma. O comprimento das linhas horizontais corresponde aos valores de porcentagem de semelhança. Cada ponto da ramificação, ou nó, no cladograma representa um ancestral comum a todas as espécies além desse nó. Cada nó é definido por uma semelhança no rRNA presente em todas as espécies posicionadas além desse ponto da ramificação.



Resolução do caso clínico

No início deste surto, foi notificado um grupo de indivíduos infectados por *Salmonella tennessee* devido ao consumo de ovos crus. Pessoas doentes e indivíduos não infectados escolhidos aleatoriamente completaram questionários sobre os alimentos que haviam consumido. Os indivíduos doentes foram significativamente mais propensos do que os indivíduos sadios a relatarem o consumo de massa de biscoito crua, que contém ovos crus. No entanto, o CDC logo determinou que o grupo da massa de biscoito envolvia uma linhagem diferente de *Salmonella tennessee* daquela envolvida no surto atual. Essa linhagem, por sua vez, está associada à proteína hidrolisada vegetal (PHV), um realçador de sabor utilizado em uma variedade de alimentos, incluindo um molho vegetal que Mônica e seu amigo consumiram no dia anterior à manifestação da doença. Em conjunto com o CDC e a U.S. Food and Drug Administration, o fabricante retirou do mercado o lote de PHV contaminado. Mônica e seu amigo se recuperaram completamente.

O rastreamento de infecções por *Salmonella* até a sua origem é essencial, uma vez que a *Salmonella* pode ser transmissível através de uma variedade de alimentos. A bactéria causa cerca de 1,4 milhão de infecções e 400 mortes anualmente nos Estados Unidos.

O *fingerprinting* de DNA é utilizado nos laboratórios para se realizar a distinção entre linhagens de *Salmonella*, uma vez que não são necessários iniciadores linhagem-específicos. Os RFLPs também podem detectar linhagens, tendo em vista que são produzidos a partir do genoma completo, em vez de pela amplificação de algumas sequências nucleotídicas.

266 276 278 281 284 285

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é apresentado no *Bergey's Manual*? **10-13**
- Imagine um teste rápido para *Staphylococcus aureus*. (*Dica*: ver Figura 6.10, p. 162.) **10-14**
- O que é testado no *Western blotting* e no *Southern blotting*? **10-15**
- O que é identificado por fagotipagem? **10-16**
- Como a PCR identifica um microrganismo? **10-17**
- Quais técnicas envolvem a hibridização de ácidos nucleicos? **10-18**
- O cladograma é utilizado para identificação ou classificação? **10-12**, **10-19**

Resumo para estudo

Introdução (p. 264)

1. A taxonomia é a ciência de classificação dos organismos. Sua finalidade é mostrar as relações entre os organismos.
2. A taxonomia também fornece um meio de identificar os organismos.

O estudo das relações filogenéticas (pp. 265-269)

1. A filogenia é a história evolutiva de um grupo de organismos.
2. A hierarquia taxonômica mostra as relações evolutivas ou filogenéticas entre os organismos.
3. As bactérias foram separadas no Reino Prokaryotae, em 1968.
4. Os organismos vivos foram divididos em cinco reinos, em 1969.

Os três domínios (pp. 265-268)

5. Os organismos vivos atualmente são classificados em três domínios. Um domínio pode ser dividido em reinos.
6. Nesse sistema, plantas, animais e fungos pertencem ao Domínio Eukarya.
7. As bactérias (com peptideoglicano) formam um segundo domínio: Bacteria.
8. As arqueias (com paredes celulares incomuns) são colocadas no Domínio Archaea.

Árvore filogenética (pp. 268-269)

9. Os organismos são agrupados em táxons de acordo com as suas relações filogenéticas (a partir de um ancestral comum).
10. Algumas das informações para as relações eucarióticas são obtidas de registros de fósseis.
11. As relações procarióticas são determinadas por sequenciamento de rRNA.

Classificação dos organismos (pp. 269-272)

Nomenclatura científica (pp. 269-270)

1. De acordo com a nomenclatura científica, a cada organismo são designados dois nomes, ou um binômio: um gênero e um epíteto específico, ou espécie.

A hierarquia taxonômica (p. 270)

2. Uma espécie eucariótica é um grupo de organismos que cruzam entre si, mas não se reproduzem com indivíduos de outra espécie.
3. Espécies similares são agrupadas em um gênero; gêneros similares são agrupados em uma família; famílias, em uma ordem; ordens, em uma classe; classes, em um filo; filos, em um reino; e reinos, em um domínio.

Classificação dos procariotos (p. 270)

4. O *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* é a referência-padrão na classificação bacteriana.
5. Um grupo de bactérias derivadas de uma única célula é chamado de linhagem.
6. Linhagens intimamente relacionadas constituem uma espécie bacteriana.

Classificação dos eucariotos (pp. 270-271)

7. Os organismos eucarióticos podem ser classificados no Reino Fungi, Plantae ou Animalia.
8. Os protistas são essencialmente organismos unicelulares; esses organismos estão sendo atualmente distribuídos nos reinos.
9. Os fungos são quimio-heterotróficos capazes de absorção que se desenvolvem a partir de esporos.
10. Fotoautotróficos multicelulares são colocados no Reino Plantae.
11. Heterotróficos multicelulares com capacidade de ingestão são classificados como Animalia.

Classificação dos vírus (pp. 271-272)

12. Os vírus não são colocados em um reino. Não são compostos de células e não podem crescer sem uma célula hospedeira.
13. Uma espécie viral é uma população de vírus com características similares que ocupa um nicho ecológico particular.

Métodos para classificação e identificação de microrganismos (pp. 272-285)

1. O *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* é a referência-padrão na identificação laboratorial de bactérias.
2. As características morfológicas são úteis na identificação de microrganismos, em especial com o auxílio de técnicas de coloração diferenciais.
3. A presença de várias enzimas, conforme determinada por testes bioquímicos, é utilizada na identificação de bactérias e leveduras.
4. Testes sorológicos, envolvendo as reações de microrganismos com anticorpos específicos, são úteis na determinação da identidade de linhagens e espécies, bem como as relações entre os organismos. ELISA e *Western blotting* são exemplos de testes sorológicos.
5. A fagotipagem é a identificação de espécies e linhagens bacterianas pela determinação de sua suscetibilidade a diversos fagos.
6. O perfil de ácidos graxos pode ser utilizado para identificar alguns organismos.
7. A citometria de fluxo mede características físicas e químicas das células.
8. A porcentagem de pares de bases GC no ácido nucleico das células pode ser utilizada para a classificação de organismos.
9. O número e o tamanho dos fragmentos de DNA, ou *fingerprinting* de DNA, produzidos por enzimas de restrição são utilizados para determinar semelhanças genéticas.
10. Os NAATs podem ser utilizados para a amplificação de uma pequena quantidade de DNA microbiano em uma amostra. A presença ou a identificação de um organismo é indicada pelo DNA amplificado.
11. Fitas simples de DNA, ou de DNA e RNA, de organismos relacionados formam ligações de hidrogênio e consequentemente moléculas de dupla-fita; essa ligação é chamada de hibridização de ácidos nucleicos.
12. *Southern blotting*, *chips* de DNA e FISH são exemplos de técnicas de hibridização de ácidos nucleicos.
13. A sequência de bases em um RNA ribossomal pode ser utilizada para a classificação de organismos.
14. As chaves dicotômicas são utilizadas para identificação de organismos. Os cladogramas mostram as relações filogenéticas entre os organismos.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Quais dos seguintes organismos estão mais intimamente relacionados? Existem dois da mesma espécie? Em que se baseia sua resposta?

Característica	A	B	C	D
Morfologia	Bastonete	Coco	Bastonete	Bastonete
Coloração de Gram	+	–	–	+
Utilização de glicose	Fermentativa	Oxidativa	Fermentativa	Fermentativa
Citocromo-oxidase	Presente	Presente	Ausente	Ausente
% moles de GC	48-52	23-40	50-54	49-53

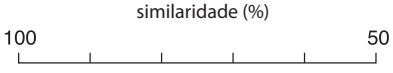
2. Aqui estão informações adicionais sobre os organismos da questão 1.

Organismos	Hibridização de DNA (%)
A e B	5-15
A e C	5-15
A e D	70-90
B e C	10-20
B e D	2-5

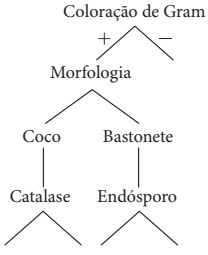
Quais desses organismos estão mais intimamente relacionados? Comparar com a sua resposta para a questão 1.

3. DESENHE Utilize as informações adicionais mostradas abaixo para construir um cladograma para alguns dos organismos utilizados na questão 4. Qual é a finalidade de um cladograma? De que maneira o seu cladograma difere da chave dicotômica para esses organismos?

	Semelhança em bases do rRNA
P. aeruginosa – M. pneumoniae	52%
P. aeruginosa – C. botulinum	52%
P. aeruginosa – E. coli	79%
M. pneumoniae – C. botulinum	65%
M. pneumoniae – E. coli	52%
E. coli – C. botulinum	52%



4. DESENHE Utilize as informações da tabela abaixo para completar a chave dicotômica para estes organismos. Qual é a finalidade de uma chave dicotômica? Procure sobre cada gênero no Capítulo 11 e forneça um exemplo de por que estes organismos são importantes para os seres humanos.



	Morfologia	Coloração de Gram	Ácido a partir de glicose	Crescimento aeróbio (O_2 a 21%)	Motilidade por flagelo peritríquio	Presença de citocromo-oxidase	Produção de catalase
Staphylococcus aureus	Coco	+	+	+	-	-	+
Streptococcus pyogenes	Coco	+	+	+	-	-	-
Mycoplasma pneumoniae	Coco	-	+	+ (Colônias < 1 mm)	-	-	+
Clostridium botulinum	Bastonete	+	+	-	+	-	-
Escherichia coli	Bastonete	-	+	+	+	-	+
Pseudomonas aeruginosa	Bastonete	-	+	+	-	+	+
Campylobacter fetus	Vibrião	-	-	-	-	+	+
Listeria monocytogenes	Bastonete	+	+	+	+	-	+

5. NOMEIE Utilize a chave do quadro Aplicações da microbiologia, na página 275, para identificar o bastonete gram-negativo que causa pneumonia em lontras marinhas. Ele é H_2S-positivo, indol-negativo e urease-positivo.

Múltipla escolha

1. O *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* difere do *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* porque o primeiro:
   a. agrupa bactérias em espécies.
   b. agrupa bactérias de acordo com suas relações filogenéticas.
   c. agrupa bactérias de acordo com suas propriedades patogênicas.
   d. agrupa bactérias em 19 espécies.
   e. todas as alternativas acima.
2. *Bacillus* e *Lactobacillus* não estão na mesma ordem. Isso indica que qual das alternativas seguintes *não* é suficiente para atribuir um organismo a um táxon?
   a. Características bioquímicas.
   b. Sequenciamento de aminoácidos.
   c. Fagotipagem.
   d. Sorologia.
   e. Características morfológicas.
3. Quais das características a seguir são utilizadas para classificar os organismos no Reino Fungi?
   a. Capacidade de fotossíntese; possuem parede celular.
   b. Unicelulares; possuem parede celular; procarióticos.
   c. Unicelulares; não possuem parede celular; eucarióticos.
   d. Capacidade de absorção; possuem parede celular; eucarióticos.
   e. Capacidade de ingestão; não possuem parede celular; multicelulares; procarióticos.
4. Qual das alternativas seguintes é *falsa* acerca da nomenclatura científica?
   a. Cada nome é específico.
   b. Os nomes variam de acordo com a localização geográfica.
   c. Os nomes são padronizados.
   d. Cada nome consiste em um gênero e um epíteto específico.
   e. Foi primeiramente introduzida por Linnaeus.
5. Você poderia identificar uma bactéria desconhecida por todos os métodos a seguir, *exceto*:
   a. pela hibridização de uma sonda de DNA de uma bactéria conhecida com o DNA desconhecido.
   b. pela criação de um perfil de ácidos graxos da bactéria desconhecida.
   c. pela aglutinação da bactéria desconhecida com antissoro específico.
   d. pelo sequenciamento do RNA ribossomal.
   e. pela porcentagem de guanina+citosina.
6. Os micoplasmas sem parede são considerados relacionados a bactérias gram-positivas. Qual das afirmativas seguintes fornece a evidência mais forte para isso?
   a. Eles compartilham sequências de rRNA comuns.
   b. Algumas bactérias gram-positivas e alguns micoplasmas produzem catalase.
   c. Ambos os grupos são procarióticos.
   d. Algumas bactérias gram-positivas e alguns micoplasmas possuem células em forma de cocos.
   e. Ambos os grupos contêm patógenos humanos.

Utilize as seguintes alternativas para responder às questões 7 e 8.

   a. Animalia.
   b. Fungi.
   c. Plantae.
   d. Firmicutes (bactérias gram-positivas).
   e. Proteobacteria (bactérias gram-negativas).

7. Em qual grupo você colocaria um organismo multicelular que tem uma boca e vive no fígado humano?
8. Em qual grupo você colocaria um organismo fotossintético sem núcleo e com uma fina parede de peptideoglicano, envolta por uma membrana externa?

Utilize as seguintes alternativas para responder às questões 9 e 10.

   1. Flagelos 9 + 2.
   2. Ribossomo 70S.
   3. Fímbria.
   4. Núcleo.
   5. Peptideoglicano.
   6. Membrana plasmática.

9. Qual(is) item(ns) é(são) encontrado(s) nos três domínios?
   a. 2, 6
   b. 5
   c. 2, 4, 6
   d. 1, 3, 5
   e. todos os seis.
10. Qual(is) item(ns) é(são) encontrado(s) *somente* em procariotos?
   a. 1, 4, 6
   b. 3, 5
   c. 1, 2
   d. 4
   e. 2, 4, 5

Análise

1. O conteúdo de GC para *Micrococcus* é de 66 a 75 moles (%), e para *Staphylococcus*, de 30 a 40 moles (%). De acordo com essa informação, você poderia concluir que esses dois gêneros estão intimamente relacionados?
2. Descreva o uso de uma sonda de DNA e PCR para:
   a. identificação rápida de uma bactéria desconhecida.
   b. determinação de quais grupos de bactérias são mais intimamente relacionados.
3. O meio SF é um meio seletivo, desenvolvido em 1940, para testar a contaminação fecal de leite ou água. Apenas determinados cocos gram-positivos conseguem crescer neste meio. Por que é chamado de SF? Utilizando este meio, qual gênero você pode cultivar? (*Dica*: ver p. 270.)

Aplicações clínicas e avaliação

1. Um veterinário de 55 anos foi admitido em um hospital apresentando um histórico de febre, dor no peito, e tosse há 2 dias. Cocos gram-positivos foram detectados no seu escarro, e ele foi tratado para pneumonia lobar com penicilina. No dia seguinte, outra coloração de Gram de seu escarro revelou bastonetes gram-negativos, e o tratamento foi mudado para ampicilina e gentamicina. Uma cultura do escarro mostrou bastonetes gram-negativos bioquimicamente inativos identificados como *Pantoea* (*Enterobacter*) *agglomerans*. Após a marcação com anticorpos fluorescentes e fagotipagem, *Yersinia pestis* foi identificada no escarro e no sangue do paciente, e cloranfenicol e tetraciclina foram administrados. O paciente foi a óbito 3 dias após ser admitido no hospital. Foi administrada tetraciclina a outras 220 pessoas que tiveram contato com ele (funcionários do hospital, família e colegas de trabalho). Qual doença o paciente teve? Discuta o que aconteceu de errado no diagnóstico e como sua morte poderia ter sido evitada. Por que as outras 220 pessoas foram tratadas? (*Dica:* ver Capítulo 23.)

2. Uma menina de 6 anos foi admitida em um hospital com endocardite. Hemoculturas mostraram um bastonete gram-positivo aeróbio, identificado no laboratório do hospital como *Corynebacterium xerosis*. A menina faleceu após seis semanas de tratamento com penicilina e cloranfenicol intravenosos. A bactéria foi testada por outro laboratório e identificada como *C. diphtheriae*. Os seguintes resultados dos testes foram obtidos por cada laboratório:

	Laboratório do hospital	Outro laboratório
Catalase	+	+
Redução de nitrato	+	+
Hidrólise de ureia	–	–
Hidrólise da esculina	–	–
Fermentação de glicose	+	+
Fermentação de sacarose	–	+
Teste sorológico para produção de toxina	Não realizado	+

Forneça uma possível explicação para a identificação incorreta. Quais são as potenciais consequências para a saúde pública de uma identificação incorreta de *C. diphtheriae*? (*Dica:* ver Capítulo 24.)

3. Utilizando as seguintes informações, construa uma chave dicotômica para distinguir esses organismos unicelulares. Quais deles causam doenças em seres humanos?

	Mitocôndria?	Clorofila?	Tipo nutricional?	Motilidade?
Euglena	+	+	Ambos	+
Giardia	–	–	Heterotrófico	+
Nosema	–	–	Heterotrófico	–
Pfiesteria	+	+	Autotrófico	+
Trichomonas	–	–	Heterotrófico	+
Trypanosoma	+	–	Heterotrófico	+

Utilizando as informações adicionais mostradas abaixo, crie uma chave dicotômica para esses organismos. As suas duas chaves diferem? Explique por quê. Qual chave é mais útil para a identificação em laboratório? E para a classificação?

	Base de rRNA #																			
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
Euglena	C	C	A	G	G	U	U	G	U	U	C	C	A	G	U	U	U	U	A	A
Giardia	C	C	A	U	A	U	U	U	U	U	G	A	C	G	A	A	G	G	U	C
Nosema	C	C	A	U	A	U	U	U	U	U	A	A	C	G	A	A	G	G	C	C
Pfiesteria	C	C	A	A	C	U	U	A	U	U	C	C	A	G	U	U	U	C	A	G
Trichomonas	C	C	A	U	A	U	U	U	U	U	G	A	C	G	A	A	G	G	G	C
Trypanosoma	C	C	A	C	G	U	U	G	U	U	C	C	A	G	U	U	U	A	A	A

Na clínica

Como enfermeira(o) especialista em clínica perioperatória, você precisa identificar a fonte da infecção de sete pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares. Culturas em ágar-nutriente realizadas a partir de amostras dos pacientes apresentaram colônias vermelhas, consistentes com bactérias gram-negativas. Você coleta amostras de uma equipe selecionada do hospital e solicita uma cultura, e a mesma bactéria é cultivada oriunda de uma enfermeira de assepsia que utiliza unhas artificiais.

Dica: o pigmento vermelho produzido por esta bactéria é distintivo. *(ver p. 300.)*

11

Procariotos: domínios Bacteria e Archaea

Ao encontrarem bactérias microscópicas pela primeira vez, os biólogos ficaram confusos em como classificá-las. As bactérias claramente não eram animais, nem plantas com raízes. As tentativas de se criar um sistema taxonômico para as bactérias com base no sistema filogenético desenvolvido para plantas e animais fracassaram (ver p. 265). Na primeira edição do *Bergey's Manual,* a principal publicação dedicada à classificação bacteriológica, as bactérias foram agrupadas de acordo com a sua morfologia (bacilos, cocos), reações de coloração, presença de endósporos e outras características óbvias. Embora tenha utilidade prática, esse sistema também apresenta muitas limitações, algo como colocar morcegos e pássaros no mesmo grupo apenas pelo fato de possuírem asas.

O conhecimento das bactérias a nível molecular se expandiu a tal ponto que hoje é possível basear a mais recente edição do *Bergey's Manual* em um sistema filogenético. Por exemplo, os gêneros *Rickettsia* e *Chlamydia* não são mais agrupados por suas necessidades comuns de crescimento intracelular. Os membros do gênero *Chlamydia* agora são classificados no filo chamado de Chlamydial, ao passo que as riquétsias são atualmente agrupadas em um filo distante, Proteobacteria, na classe das Alphaproteobacteria. Alguns microbiologistas acham essas mudanças perturbadoras, mas elas refletem diferenças importantes, principalmente no RNA ribossomal (rRNA) dos micróbios, um componente genético que demora para se modificar (ver p. 283) e realiza as mesmas funções em todos os organismos.

As bactérias patogênicas isoladas de pacientes, como a bactéria *Streptococcus pyogenes,* mostrada na fotografia, precisam ser identificadas com rapidez. Em geral, a identificação laboratorial de espécies bacterianas se inicia com uma coloração de Gram e análise morfológica. A identificação dessa bactéria é discutida no Caso clínico.

Streptococcus pyogenes **apresentando um típico arranjo em cadeia.**

Os grupos procarióticos

Na segunda edição (atual) do *Bergey's Manual*, os procariotos são agrupados em dois **domínios**, **Archaea** e **Bacteria**. Escritos em letras minúsculas, ou seja, arqueias e bactérias, esses termos denotam organismos que pertencem a esses domínios. Cada domínio é dividido em filos, cada filo é dividido em classes, cada classe em ordens, cada ordem em famílias, cada família em gêneros e, por fim, cada gênero em espécies. Observe que as bactérias também são comumente diferenciadas por seu caráter gram-positivo ou gram-negativo.

ASM: as mutações e a transferência horizontal de genes, com a enorme variedade de microambientes, selecionaram uma imensa diversidade de microrganismos.

Os filos discutidos neste capítulo estão resumidos na **Tabela 11.1** (ver também Apêndice F).

Caso clínico: Mercy

Sheree Walker, neonatologista em um hospital local, está atendendo Mercy, recém-nascida de 48 horas de idade. Mercy nasceu de parto normal com 39 semanas e aparentava ser um bebê saudável. Nesses dois dias, no entanto, sua situação mudou drasticamente e ela foi admitida na unidade de tratamento intensivo neonatal (UTIN). Mercy está com o corpo mole, tem dificuldades para respirar e sua temperatura corporal é de 35°C; no entanto, seus pulmões estão limpos, e seu exame cardíaco está normal. O Dr. Walker conversa com a mãe de Mercy, que confirma ter recebido um cuidado pré-natal adequado e não possuir outros problemas médicos. O Dr. Walker solicita uma punção lombar de Mercy para avaliar seu líquido cerebrospinal (FCS) para possíveis infecções. O relatório do laboratório identificou a presença de sangue no LCS de Mercy. Dr. Walker diagnostica Mercy com meningite e solicita uma hemocultura venosa para identificar a bactéria relacionada.

Qual bactéria poderia estar causando a meningite de Mercy? Leia mais para descobrir.

291 310 312 313 314

Tabela 11.1 Classificação de procariotos selecionados*

Domínio	Filo	Classes selecionadas	Observações
BACTERIA (gram-positivas)	Firmicutes	• Bacilli	Firmicutes são bastonetes e cocos gram-positivos que apresentam um baixo conteúdo de G + C
	Actinobacteria	• Clostridia • Actinobacteria	Actinobacteria são bactérias gram-positivas que apresentam um alto conteúdo de G + C
BACTERIA (gram-negativas)	Proteobacteria	• Alphaproteobacteria • Betaproteobacteria • Gammaproteobacteria • Deltaproteobacteria • Epsilonproteobacteria	Inclui *Vibrio, Salmonella, Helicobacter* e *Escherichia*
	Cyanobacteria	• Cyanobacteria	Bactérias fotossintéticas oxigênicas
	Chlorobi	• Chlorobia	Bactérias verdes sulfurosas fotossintéticas; anoxigênicas
	Chloroflexi	• Chloroflexi	Inclui bactérias verdes não sulfurosas anoxigênicas, fotossintéticas, filamentosas
	Chlamydiae	• Chlamydiae	Crescem apenas em células de hospedeiros eucarióticos
	Plantomycetes	• Planctomycetacia	Bactérias aquáticas; algumas são pedunculadas
	Bacteroidetes	• Bacteroidetes • Flavobacteria • Sphingobacteria	Os membros deste filo incluem patógenos oportunistas
	Fusobacteria	• Fusobacteria	Anaeróbias; algumas causam necrose tecidual e septicemia em seres humanos
	Spirochaetes	• Spirochaetes	A classe inclui patógenos que causam sífilis e doença de Lyme
ARCHAEA			
	Crenarchaeota	• Thermoprotei	Os membros incluem principalmente termófilos e hipertermófilos
	Euryarchaeota	• Methanobacteria • Halobacteria	As metanobactérias são fontes importantes de metano

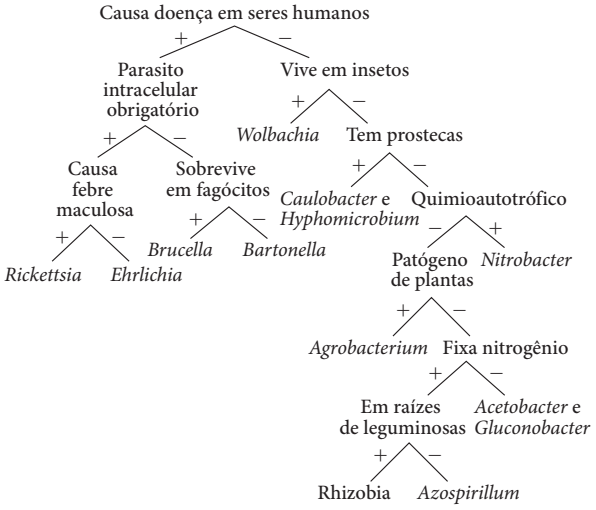
*Ver uma lista completa dos gêneros discutidos neste texto no Apêndice F.

Domínio Bacteria

A maioria de nós considera as bactérias criaturas pequenas e invisíveis, potencialmente perigosas. Na realidade, poucas espécies de bactérias causam doenças em seres humanos, animais, plantas ou qualquer outro organismo. Após ter completado o curso de microbiologia, você perceberá que sem as bactérias a maior parte da vida como a conhecemos não seria possível. Neste capítulo, você aprenderá como os grupos bacterianos são diferenciados uns dos outros e o quanto as bactérias são importantes para o mundo. Nossa discussão neste capítulo enfatizará as bactérias consideradas de importância prática, aquelas importantes para a medicina, ou aquelas que ilustram princípios biologicamente incomuns ou interessantes.

Em Objetivos do aprendizado e Teste seu conhecimento, ao longo deste capítulo, você se familiarizará com esses organismos e será auxiliado na procura por similaridades e diferenças entre eles. Você também aprenderá a desenhar uma chave dicotômica para diferenciar as bactérias descritas em cada grupo.

Desenhamos a primeira dessas chaves dicotômicas para você (para as alfaproteobactérias) como um exemplo (à direita).



Bactérias gram-negativas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **11-1** Diferenciar as alfaproteobactérias descritas neste capítulo pelo desenho de uma chave dicotômica.
- **11-2** Diferenciar as betaproteobactérias descritas neste capítulo pelo desenho de uma chave dicotômica.
- **11-3** Diferenciar as gamaproteobactérias descritas neste capítulo pelo desenho de uma chave dicotômica.
- **11-4** Diferenciar as deltaproteobactérias descritas neste capítulo pelo desenho de uma chave dicotômica.
- **11-5** Diferenciar as epsilonproteobactérias descritas neste capítulo pelo desenho de uma chave dicotômica.

Proteobactérias

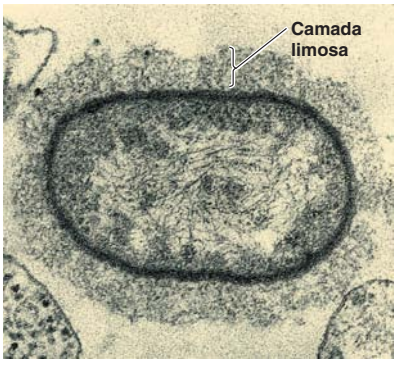
As **proteobactérias**, que incluem a maioria das bactérias gram-negativas quimio-heterotróficas, presumidamente surgiram de um ancestral fotossintético comum. Elas são agora o maior grupo taxonômico bacteriano. Contudo, poucas ainda são fotossintéticas; outras capacidades metabólicas e nutricionais surgiram para substituir essa característica. A relação filogenética nesses grupos baseia-se em estudos de rRNA. O nome *Proteobacteria* vem do deus mitológico grego Proteus, que podia assumir diversas formas. As proteobactérias são separadas em cinco classes designadas por letras gregas: alfaproteobactérias, betaproteobactérias, gamaproteobactérias, deltaproteobactérias e epsilonproteobactérias.

As alfaproteobactérias

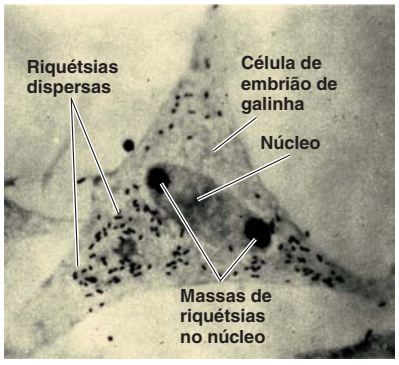
Como grupo, as alfaproteobactérias incluem a maioria das proteobactérias capazes de crescer com níveis muito baixos de nutrientes. Algumas apresentam morfologia incomum, incluindo protuberâncias (pedúnculos ou brotos) conhecidas como **prostecas**. As alfaproteobactérias incluem também bactérias de importância agrícola capazes de realizar fixação de nitrogênio em simbiose com plantas, e diversos patógenos humanos e vegetais.

Pelagibacter Um dos microrganismos mais abundantes na Terra, em particular nos oceanos, é *Pelagibacter ubique*. Ele é um membro do grupo dos micróbios marinhos, chamados de SAR 11, uma vez que sua descoberta original foi realizada no Mar do Sargaço. O *P. ubique* foi o primeiro membro desse grupo a ser cultivado com sucesso. Seu genoma foi sequenciado, e foram encontrados apenas 1.354 genes. Esse é um número muito baixo para um organismo de vida livre, embora diversos micoplasmas (ver p. 311) tenham uma quantidade ainda menor. As bactérias em relação simbiótica têm menos necessidades metabólicas e menores genomas (ver p. 315). Essa bactéria é extremamente pequena, com pouco mais de 0,3 µm de diâmetro. Esse pequeno tamanho e o genoma mínimo provavelmente forneçam uma vantagem competitiva para a sobrevivência em um ambiente de poucos nutrientes. De fato, ele parece ser o organismo vivo mais abundante nos oceanos com base no peso. (Parte de seu nome, *ubique,* é derivado de *ubíquo*.) Seu número elevado, por si só, já é suficiente para lhe conferir um papel importante no ciclo terrestre do carbono.

Azospirillum Os microbiologistas agrícolas têm se interessado por membros do gênero *Azospirillum*, bactéria do solo que cresce em estreita associação com as raízes de muitas plantas, sobretudo gramíneas tropicais. Ela utiliza os nutrientes excretados



(a) Uma célula de riquétsia que acaba de ser liberada de uma célula hospedeira



(b) As riquétsias crescem apenas no interior de uma célula hospedeira, como na célula de embrião de galinha mostrada aqui. Observe as riquétsias dispersas no interior da célula e as massas compactas do organismo no núcleo celular.

Figura 11.1 Riquétsias.

P Como as riquétsias são transmitidas de um hospedeiro para outro?

pelas plantas e, em retorno, fixa o nitrogênio da atmosfera. Essa forma de fixação de nitrogênio é mais significativa em gramíneas tropicais e na cana-de-açúcar, embora o organismo possa ser isolado do sistema radicular de muitas plantas de clima temperado, como o milho. O prefixo *azo-* é frequentemente encontrado em gêneros bacterianos que fixam nitrogênio. Ele é derivado de *a* (sem) e *zo* (vida), em referência aos primórdios da química, quando o oxigênio era removido de uma atmosfera em que o experimento estava ocorrendo, com o uso de uma vela acesa. Presumivelmente, a vida dos mamíferos não era possível nesta atmosfera rica em nitrogênio. Dessa forma, o nitrogênio passou a ser associado à ausência de vida.

Acetobacter* e *Gluconobacter *Acetobacter* e *Gluconobacter* são organismos aeróbios industrialmente importantes que convertem etanol em ácido acético (vinagre).

Rickettsia Na primeira edição do *Bergey's Manual,* os gêneros *Rickettsia, Coxiella* e *Chlamydia* foram intimamente agrupados, uma vez que são parasitos intracelulares obrigatórios – isto é, eles se reproduzem apenas no interior de uma célula de mamífero. Na segunda edição, estão totalmente separados. Riquétsias, clamídias e vírus são comparados na Tabela 13.1, página 359.

As riquétsias são bactérias gram-negativas em forma de bastonete ou cocobacilo (**Figura 11.1a**). Uma característica distintiva da maioria das riquétsias é serem transmissíveis aos seres humanos por picadas de insetos e carrapatos, ao contrário de *Coxiella* (discutida posteriormente nas gamaproteobactérias). As riquétsias entram na célula do hospedeiro por indução da fagocitose. Entram rapidamente no citoplasma celular e começam a se reproduzir por fissão binária (Figura 11.1b). Em geral, podem ser cultivadas artificialmente em culturas de células ou em embriões de galinha (Capítulo 13, pp. 363-368).

As riquétsias são responsáveis por várias doenças conhecidas como grupo da febre maculosa. Essas doenças incluem o tifo epidêmico, causado por *Rickettsia prowazekii* e transmissível por piolhos (p. 351); o tifo murino endêmico, causado por *R. typhi* e transmissível por pulgas de ratos; e a febre maculosa das Montanhas Rochosas, causada por *R. rickettsii* e transmissível por carrapatos (p. 351). Nos homens, as infecções por riquétsias danificam a permeabilidade dos capilares sanguíneos, o que resulta em uma erupção cutânea maculada característica.

Ehrlichia As Ehrlichiae são bactérias gram-negativas parecidas com riquétsias e que vivem obrigatoriamente dentro dos leucócitos. As espécies de *Ehrlichia* são transmissíveis aos seres humanos por carrapatos e causam a erliquiose, doença muitas vezes fatal (p. 653).

Caulobacter* e *Hyphomicrobium Membros do gênero *Caulobacter* são encontrados em ambientes aquáticos com baixa concentração de nutrientes, como em lagos. Eles se caracterizam por pedúnculos que prendem os organismos a superfícies (**Figura 11.2**). Esses arranjos aumentam sua absorção de nutrientes, pois estão expostos às mudanças contínuas de fluxo das águas, e o pedúnculo aumenta a relação superfície/volume da célula. Além disso, caso a superfície utilizada pela bactéria para ancoragem seja um hospedeiro vivo, ela pode utilizar as excretas do hospedeiro como nutrientes. Quando a concentração de um nutriente é muito baixa, o tamanho do pedúnculo aumenta evidentemente para fornecer uma área de superfície ainda maior para a absorção de nutrientes.

As bactérias que brotam não se dividem por fissão binária em duas células quase idênticas. O processo de brotamento assemelha-se à reprodução assexuada de muitas leveduras (Figura 12.3, p. 322). A célula parental mantém sua identidade, enquanto o broto aumenta em tamanho até se separar como uma nova célula completa. Um exemplo é o gênero *Hyphomicrobium*, mostrado na **Figura 11.3**. Essas bactérias, como as caulobactérias, são encontradas em ambientes aquáticos com baixa concentração de nutrientes e já foram encontradas crescendo em tanques de laboratório. Tanto *Caulobacter* quanto *Hyphomicrobium* produzem prostecas proeminentes.

Rhizobium, Bradyrhizobium* e *Agrobacterium *Rhizobium* e *Bradyrhizobium* são dois dos gêneros mais importantes entre um grupo de bactérias de importância agrícola que infectam especificamente raízes de plantas leguminosas, como feijões,

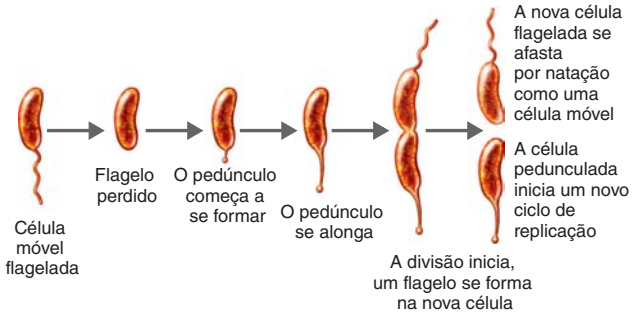


Figura 11.2 ***Caulobacter.***

P Qual a vantagem competitiva oferecida pela adesão a uma superfície?

ervilhas ou trevos. Para simplificar, essas bactérias são conhecidas pelo nome comum de **rizóbias**. A presença de rizóbias nas raízes leva à formação de nódulos, nos quais a rizóbia e a planta formam uma relação simbiótica, resultando na fixação de nitrogênio a partir do ar para utilização pela planta (ver Figura 27.4, p. 777).

Como as rizóbias, o gênero *Agrobacterium* tem a capacidade de invadir as plantas. No entanto, estas bactérias não induzem a formação de nódulos radiculares ou fixam nitrogênio. De especial interesse é o *Agrobacterium tumefaciens*. Esse patógeno de plantas causa a doença chamada de galha-da-coroa; a coroa é a área da planta onde as raízes e o caule se unem. A galha tumoral é induzida quando *A. tumefaciens* insere um plasmídeo contendo informação genética bacteriana no DNA cromossômico da planta (ver Figura 9.19, p. 257). Por essa razão, os geneticistas microbianos estão muito interessados nesse organismo. Os plasmídeos são os vetores mais comumente utilizados pelos cientistas para carrear novos genes para o interior de uma célula vegetal, uma vez que a espessa parede das plantas é especialmente difícil de se penetrar (ver Figura 9.20, p. 257).

Bartonella O gênero *Bartonella* contém vários membros que são patógenos humanos. O membro mais conhecido é *Bartonella henselae*, bacilo gram-negativo que causa a doença da arranhadura do gato (p. 647).

Brucella As bactérias *Brucella* são pequenos cocobacilos sem motilidade. Todas as espécies de *Brucella* são parasitos obrigatórios de mamíferos e causam a doença brucelose (p. 643). A capacidade de *Brucella* de sobreviver à fagocitose, elemento importante das defesas do corpo contra bactérias, é de interesse médico (ver Capítulo 16, p. 450).

Nitrobacter* e *Nitrosomonas *Nitrobacter* e *Nitrosomonas* são gêneros de bactérias nitrificantes de grande importância para o meio ambiente e para a agricultura. Essas bactérias são organismos quimioautotróficos capazes de utilizar compostos químicos inorgânicos como fontes de energia e o dióxido de carbono como sua única fonte de carbono, a partir dos quais eles sintetizam toda a sua composição química complexa. As fontes de energia dos gêneros *Nitrobacter* e *Nitrosomonas* (esta última é um membro das betaproteobactérias) consistem em compostos nitrogenados reduzidos. As espécies de *Nitrosomonas* oxidam o amônio (NH_4^+) a nitrito (NO_2^-), que, por sua vez, é oxidado por espécies de *Nitrobacter* a nitratos (NO_3^-) no processo de *nitrificação*. O nitrato é importante para a agricultura; é uma forma de nitrogênio altamente móvel no solo e, portanto, possível de ser encontrada e utilizada pelas plantas.

Wolbachia *Wolbachia* é provavelmente o gênero bacteriano infeccioso mais comum em todo o mundo. Mesmo assim, pouco se sabe sobre estas bactérias; elas vivem apenas no interior das células de seus hospedeiros, geralmente insetos (uma relação conhecida como *endossimbiose*). Portanto, as *Wolbachia* escapam da detecção pelos métodos de cultura convencionais. Esse fascinante grupo de bactérias é descrito em mais detalhes no quadro Aplicações da microbiologia, na página 297.

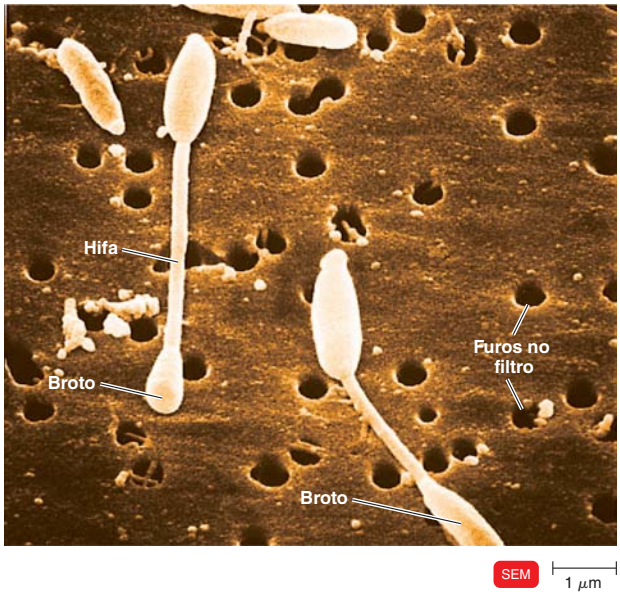


Figura 11.3 ***Hyphomicrobium,*** **um tipo de bactéria que brota.**

P A maioria das bactérias não se reproduz por brotamento. Qual método elas utilizam?

Figura 11.4 ***Spirillum volutans.*** Estas grandes bactérias helicoidais são encontradas em ambientes aquáticos. Observe os flagelos polares.

P Essa bactéria se locomove? Como você chegou a essa conclusão?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Faça uma chave dicotômica para diferenciar as alfaproteobactérias descritas neste capítulo. (*Dica*: ver p. 292, para um exemplo completo.) **11-1**

As betaproteobactérias

Existe uma sobreposição considerável entre as betaproteobactérias e as alfaproteobactérias, por exemplo, entre as bactérias nitrificantes discutidas anteriormente. As betaproteobactérias com frequência utilizam substâncias nutrientes que se difundem a partir de áreas de decomposição anaeróbia de matéria orgânica, como gás hidrogênio, amônia e metano. Várias bactérias patogênicas importantes são encontradas neste grupo.

Acidithiobacillus As espécies de *Acidithiobacillus* e outras bactérias que oxidam o enxofre são importantes no ciclo do enxofre (ver Figura 27.6, p. 778). Estas bactérias quimioautotróficas são capazes de obter energia pela oxidação de formas reduzidas de enxofre, como o sulfeto de hidrogênio (H_2S), ou o enxofre elementar (S^0), em sulfatos (SO_4^{2-}).

Spirillum O gênero *Spirillum* é encontrado principalmente na água doce. As bactérias *Spirillum* movimentam-se através de flagelos polares convencionais, o que permite uma distinção morfológica importante das espiroquetas helicoidais (p. 307), que utilizam filamentos axiais. Os espirilos são bactérias gram-negativas aeróbias relativamente grandes. A bactéria *Spirillum volutans* é frequentemente utilizada como lâmina de demonstração quando estudantes de microbiologia são inicialmente introduzidos ao manejo do microscópio (**Figura 11.4**).

Sphaerotilus Bactérias que possuem bainha, as quais incluem *Sphaerotilus natans*, são encontradas na água doce e no esgoto. Estas bactérias gram-negativas que apresentam flagelos polares formam uma bainha filamentosa oca, na qual vivem (**Figura 11.5**). As bainhas protegem e também ajudam a acumular nutrientes. *Sphaerotilus* provavelmente contribuem para o intumescimento do lodo, problema importante no tratamento de esgoto (ver Capítulo 27).

Burkholderia O gênero *Burkholderia* foi anteriormente agrupado com o gênero *Pseudomonas*, que agora pertence às gamaproteobactérias. Como as pseudomonas, quase todas as espécies de *Burkholderia* são móveis através de um único flagelo polar ou por um tufo de flagelos. A espécie mais conhecida é o bastonete gram-negativo aeróbio, *Burkholderia cepacia*. Essas bactérias têm um espectro nutricional extraordinário e são capazes de degradar mais de 100 moléculas orgânicas diferentes. Essa capacidade frequentemente é um fator associado à contaminação de equipamentos e fármacos em hospitais; essas bactérias podem, surpreendentemente, crescer em soluções desinfetantes (ver Caso clínico, no Capítulo 15). Também são um problema para pessoas com fibrose cística, doença genética pulmonar, pois metabolizam as secreções respiratórias acumuladas.

Burkholderia pseudomallei é uma bactéria que reside em solos úmidos e é a causa de uma doença grave (melioidose) endêmica no sudeste da Ásia e no norte da Austrália (p. 693).

Bordetella O bastonete gram-negativo, aeróbio e sem motilidade, *Bordetella pertussis*, é de especial importância. Esse patógeno perigoso é a causa da coqueluche, ou tosse convulsa (p. 681).

Neisseria As bactérias do gênero *Neisseria* são cocos gram-negativos aeróbicos que, em geral, habitam as membranas mucosas de mamíferos. As espécies patogênicas incluem o gonococo *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causador da gonorreia (p. 751, **Figura 11.6**, e o quadro do Capítulo 26, p. 756), e *N. meningitidis*, o agente da meningite meningocócica (p. 610).

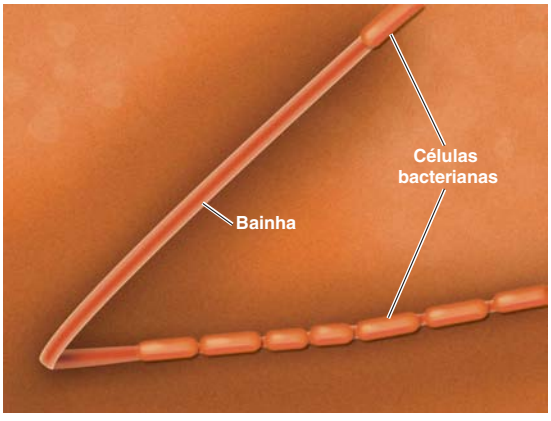


Figura 11.5 ***Sphaerotilus natans.*** Essas bactérias embainhadas são encontradas em esgoto diluído e em ambientes aquáticos. Elas formam bainhas alongadas, nas quais as bactérias vivem. As bactérias têm flagelo (não visíveis aqui) e, por fim, acabam se locomovendo livremente para fora da bainha.

P Como a bainha pode ajudar a célula?

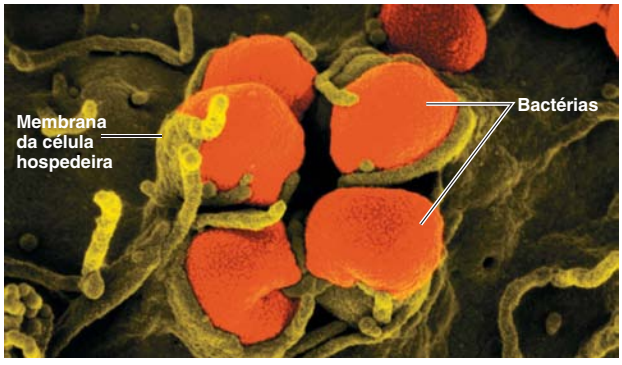


Figura 11.6 O coco gram-negativo *Neisseria gonorrhoeae*. Esta bactéria utiliza as fímbrias e uma proteína da membrana externa, chamada de Opa, para se aderir às células hospedeiras. Após a adesão, a membrana da célula hospedeira (em verde) circunda a bactéria (em vermelho).

P Como as fímbrias contribuem para a patogenicidade?

Zoogloea O gênero *Zoogloea* é importante no contexto dos processos aeróbios de tratamento de esgoto, como o sistema de lodo ativado. À medida que crescem, as bactérias *Zoogloea* formam uma massa limosa e fofa, essencial para o funcionamento adequado desses sistemas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Desenhe uma chave dicotômica para distinguir as beta-proteobactérias descritas neste capítulo. **11-2**

As gamaproteobactérias

As gamaproteobactérias constituem o maior subgrupo das proteobactérias e incluem uma grande variedade de tipos fisiológicos. Uma espécie utilizada em microbiologia industrial é descrita no quadro do Capítulo 28, página 801.

Thiotrichales Um membro da ordem Thiotrichales é a *Thiomargarita namibiensis*, que não é só a maior bactéria conhecida, mas também exibe diversas características incomuns. (Ver discussão sobre diversidade microbiana, p. 315). Outros membros dessa ordem incluem os gêneros nutricionalmente distintos *Beggiatoa* e *Francisella tularensis*, o patógeno causador da tularemia.

Beggiatoa *Beggiatoa alba*, a única espécie deste gênero incomum, cresce em sedimentos aquáticos na interface entre as camadas aeróbias e anaeróbias. Morfologicamente, ela parece-se com certas cianobactérias filamentosas (p. 303), mas não é fotossintética. A sua motilidade é possibilitada pela produção de muco, que se liga à superfície em que ocorre o movimento, proporcionando uma lubrificação, permitindo o deslizamento do organismo.

Nutricionalmente, *B. alba* utiliza o sulfeto de hidrogênio (H_2S) como fonte de energia e acumula grânulos de enxofre internos. A capacidade desse organismo de obter energia a partir de compostos inorgânicos foi um fator importante na descoberta do metabolismo autotrófico.

Francisella *Francisella* é um gênero composto por pequenas bactérias pleomórficas que crescem apenas em meios complexos enriquecidos com sangue ou extratos teciduais. *Francisella tularensis* causa a doença tularemia. (Ver quadro no Capítulo 23, p. 642.)

Pseudomonadales Os membros da ordem Pseudomonadales são bastonetes ou cocos aeróbios gram-negativos. O gênero mais importante desse grupo é *Pseudomonas*. A ordem também inclui *Azotobacter, Azomonas, Moraxella* e *Acinetobacter*.

Pseudomonas Um gênero muito importante, *Pseudomonas* consiste em bastonetes gram-negativos aeróbios que se locomovem através de um único flagelo polar ou por tufos de flagelos (**Figura 11.7**). As pseudomonas são muito comuns no solo e em outros ambientes naturais.

Muitas espécies de pseudomonas excretam pigmentos extracelulares, solúveis em água, que se difundem no meio. Uma espécie, *Pseudomonas aeruginosa*, produz uma pigmentação azul-esverdeada, solúvel. Sob determinadas condições, particularmente em hospedeiros debilitados, esse organismo pode infectar o trato urinário, queimaduras e feridas, além de causar infecções sanguíneas (septicemia; p. 639), abscessos e meningite. Outras pseudomonas produzem pigmentos solúveis fluorescentes que brilham quando iluminados por luz ultravioleta. Outra espécie, *P. syringae*, é um patógeno ocasional de plantas. (Algumas espécies de *Pseudomonas* foram transfe-

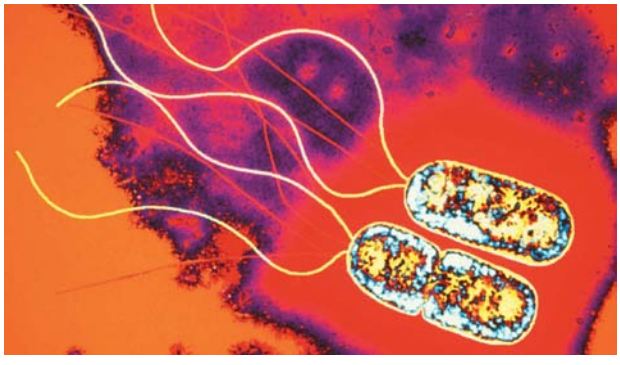


Figura 11.7 *Pseudomonas*. Esta fotografia de um par de *Pseudomonas* mostra seus flagelos polares, que são uma característica do gênero. Em algumas espécies, somente um único flagelo está presente (ver Figura 4.7b, p. 77). Observe que uma célula (na parte inferior) está começando a se dividir.

P Como a diversidade nutricional dessas bactérias as tornam um problema em hospitais?

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

As bactérias e o sexo dos insetos

Wolbachia é provavelmente o gênero bacteriano infeccioso mais comum na Terra. Embora tenham sido descobertos em 1924, pouco era conhecido sobre esses organismos até a década de 1990. Eles conseguem escapar da detecção pelos métodos de cultura convencionais, uma vez que vivem como endossimbiontes em células de insetos e outros invertebrados (**Figura A**).

As *Wolbachia* infectam mais de um milhão de espécies de insetos e outros invertebrados. No total, pelo menos 75% dos animais pesquisados carregam essa bactéria. A *Wolbachia* é essencial para os nematódeos. Se a bactéria for morta por antibióticos, o verme hospedeiro morre.

Em alguns insetos, *Wolbachia* destrói os machos de suas espécies hospedeiras. Ela pode transformar machos em fêmeas interferindo com o hormônio masculino. Como mostrado na **Figura B**, se insetos machos e fêmeas não estiverem infectados por *Wolbachia,* eles produzem prole normalmente. Se apenas o macho estiver infectado, os insetos não conseguem se reproduzir. Se um ou ambos os insetos de um par de acasalamento estiverem infectados, apenas as fêmeas infectadas irão se reproduzir – e transmitem a *Wolbachia* no citoplasma de seus ovos. A prole produzida sem fertilização é de fêmeas. O resultado é que a bactéria é transmitida para a próxima geração. Esse tipo de reprodução, chamada de *partenogênese,* é observado em uma variedade de insetos e em alguns anfíbios e répteis. Assim, surge uma questão: a *Wolbachia* é sempre a responsável?

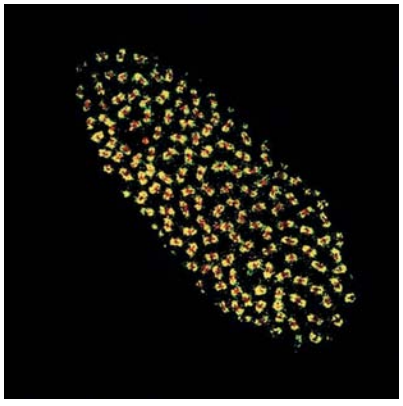


Figura A As *Wolbachia* são os pontos vermelhos dentro das células deste embrião de mosca-das-frutas.

As espécies eucarióticas são definidas como organismos que se reproduzem somente entre membros da própria espécie. Esse isolamento reprodutivo impede a produção de híbridos e, portanto, mantém a singularidade de cada espécie. Em laboratório, pesquisadores descobriram que, após um tratamento com antibióticos, as vespas de uma espécie produziram prole híbrida com outra espécie. Isso levanta a questão sobre a influência que a *Wolbachia* apresenta na evolução dos insetos. Será que insetos não infectados se reproduzem com sucesso fora de sua espécie?

Wolbachia pode estar evoluindo para dar origem a uma nova organela, bem como os micróbios ancestrais evoluíram, originando a mitocôndria. Pesquisas recentes descobriram que *Wolbachia* pode transferir seus genes para as células hospedeiras e que esses genes são, de fato, expressos. Essa transferência horizontal de genes pode propiciar novas características ao hospedeiro.

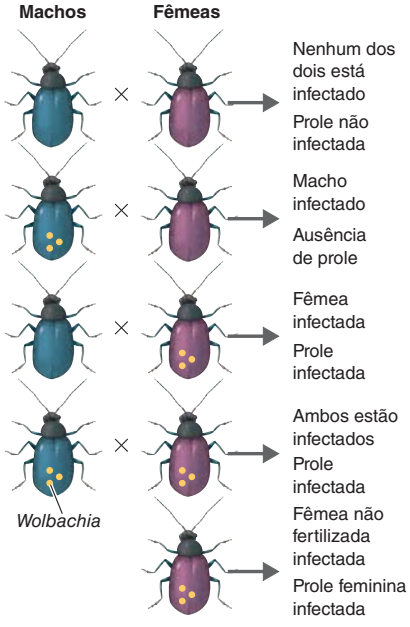


Figura B Em um par infectado, somente as fêmeas hospedeiras podem se reproduzir.

Uma linhagem virulenta de *Wolbachia,* chamada de "pipoca", causa a lise, ou "pop" (de *popcorn*, daí o apelido "pipoca"), das células do hospedeiro, o que, por fim, destrói o inseto. Por um lado, a linhagem "pipoca" poderia ser utilizada para matar mosquitos. Por outro lado, a eliminação da *Wolbachia* dos insetos-praga poderia resultar na diminuição do número de fêmeas, reduzindo, assim, o crescimento da população.

A biologia singular de *Wolbachia* tem atraído o interesse de pesquisadores em questões que variam desde as implicações evolutivas da infecção até o uso comercial de *Wolbachia*.

ridas, com bases em estudos de rRNA, ao gênero *Burkholderia,* que foi discutido anteriormente com as betaproteobactérias.)

As pseudomonas possuem quase tanta capacidade genética quanto as leveduras eucarióticas e quase a metade da capacidade de uma mosca-das-frutas. Embora essas bactérias sejam menos eficientes do que algumas outras bactérias heterotróficas na utilização de muitos dos nutrientes mais comuns, elas fazem uso de suas capacidades genéticas para compensar de outra maneira. Por exemplo, as pseudomonas sintetizam um número anormalmente elevado de enzimas e podem metabolizar uma ampla variedade de substratos. Portanto, elas provavelmente contribuem de modo significativo para a decomposição de compostos químicos incomuns, como os pesticidas que são adicionados ao solo.

Em hospitais e em outros lugares onde agentes farmacêuticos são preparados, a capacidade das pseudomonas de crescer a partir de quantidades mínimas de fontes incomuns de carbono, como em resíduos de sabão ou em adesivos de revestimento de tampas encontrados em uma solução, tem sido um problema inesperado. As pseudomonas são capazes até mesmo de crescer em alguns antissépticos, como compostos de amônio quaternário. Sua resistência à maioria dos antibióticos também tem sido uma fonte de preocupação médica. Essa resistência está provavelmente relacionada às características das porinas da parede celular, que controlam a entrada de moléculas pela parede (ver Capítulo 4, p. 81). O grande genoma das pseudomonas também codifica para vários sistemas de bomba de efluxo muito eficientes (p. 571), que expulsam os antibióticos para fora da célula antes que eles possam atuar. As pseudomonas são responsáveis por uma em cada dez infecções nosocomiais (infecções adquiridas em unidades de cuidados da saúde; ver p. 402), sobretudo nas unidades de queimados. Os indivíduos com fibrose cística também são especialmente propensos às infecções por *Pseudomonas* e pela intimiamente relacionada *Burkholderia*.

Embora as pseudomonas sejam classificadas como aeróbias, algumas são capazes de substituir o oxigênio pelo nitrato como aceptor final de elétrons. Esse processo, a respiração anaeróbia, produz quase tanta energia quanto a respiração aeróbia (ver p. 126). Desse modo, as pseudomonas causam importantes perdas do nitrogênio disponível em fertilizantes e no solo. O nitrato (NO_3^-) é a forma de nitrogênio fertilizante mais facilmente utilizada pelas plantas. Sob condições anaeróbias, como em solo alagado, as pseudomonas finalmente convertem esse nitrato precioso em gás nitrogênio (N_2), que é perdido na atmosfera (ver Figura 27.4, p. 777).

Muitas pseudomonas podem crescer a temperaturas de refrigerador. Devido a essa característica, combinada à capacidade de utilizar proteínas e lipídeos, essas bactérias contribuem de maneira importante para a deterioração de alimentos.

Azotobacter e Azomonas Algumas bactérias fixadoras de nitrogênio, como *Azotobacter* e *Azomonas*, são de vida livre no solo. Essas grandes bactérias ovoides e fortemente encapsuladas com frequência são utilizadas em demonstrações da fixação de nitrogênio em laboratório. Contudo, para fixar quantidades significativas de nitrogênio para a agricultura, elas requerem fontes de energia, como carboidratos, que têm estoque limitado no solo.

Moraxella Os membros do gênero *Moraxella* são cocobacilos aeróbios estritos – isto é, têm formato intermediário entre cocos e bacilos. *Moraxella lacunata* está relacionada à conjuntivite (inflamação da conjuntiva, a membrana que cobre o olho e reveste as pálpebras, ver p. 599).

Acinetobacter O gênero *Acinetobacter* é aeróbio e geralmente forma pares. A bactéria ocorre naturalmente no solo e na água. Um membro desse gênero, *Acinetobacter baumanii*, é uma preocupação crescente para a comunidade acadêmica, devido à rapidez com a qual adquire resistência aos antibióticos. Algumas linhagens são resistentes à maioria dos antibióticos disponíveis. Ainda não disseminado nos Estados Unidos, *A. baumanii* é um patógeno oportunista encontrado principalmente em unidades de cuidados da saúde. A resistência a antibióticos, combinada ao enfraquecimento da saúde dos pacientes infectados em hospitais, resultou em uma alta e incomum taxa de mortalidade. *A. baumanii* é principalmente um patógeno respiratório, mas também infecta a pele, tecidos moles, feridas e, às vezes, invade a corrente sanguínea. Ele é mais resistente ao meio ambiente do que a maioria das bactérias gram-negativas, e uma vez instalado em uma unidade de saúde, torna-se difícil a sua eliminação.

Legionellales Os gêneros *Legionella* e *Coxiella* estão intimamente associados na segunda edição do *Bergey's Manual*, em que ambos são classificados na mesma ordem das Legionellales. Como as *Coxiella* compartilham um modo de vida intracelular com as riquétsias, elas foram inicialmente consideradas riquétsias e agrupadas juntamente com elas. As bactérias *Legionella* crescem facilmente em meios artificiais apropriados.

Legionella As bactérias *Legionella* foram originalmente isoladas durante uma busca para a causa de um surto de pneumonia, hoje conhecido como legionelose (p. 690). A busca foi difícil, uma vez que essas bactérias não cresciam nos meios convencionais de isolamento em laboratório disponíveis na época. Após um esforço intensivo, um meio especial foi desenvolvido, o que permitiu aos pesquisadores isolar e cultivar as primeiras *Legionella*. Sabe-se hoje que os micróbios desse gênero são relativamente comuns em correntes de água, e que eles colonizam hábitats como tubulações de fornecimento de água quente em hospitais e a água das torres de resfriamento dos sistemas de ar-condicionado. (Ver quadro no Capítulo 24, p. 694.) A capacidade de sobreviver e se reproduzir dentro de amebas aquáticas dificulta sua erradicação de sistemas de água.

Coxiella *Coxiella burnetii*, a causa da febre Q (p. 692), foi inicialmente agrupada entre as riquétsias. Assim como elas, as bactérias *Coxiella* necessitam de uma célula hospedeira de mamíferos para se reproduzir. Ao contrário das riquétsias, as bactérias *Coxiella* não são transmissíveis entre seres humanos através de picadas de insetos ou carrapatos. Embora os carrapatos de bovinos carreguem o organismo, ele é mais comumente transmissível através de leite contaminado. Um corpúsculo parecido com um esporo está presente em *C. burnetii* (ver Figura 24.13, p. 692). Isso pode explicar a resistência relativamente elevada da bactéria aos estresses da transmissão pelo ar e do tratamento pelo calor.

Vibrionales Os membros da ordem Vibrionales são bastonetes gram-negativos anaeróbios facultativos. Eles são encontrados principalmente em hábitats aquáticos. As espécies de *Vibrio* são bastonetes que frequentemente apresentam uma aparência levemente curva (**Figura 11.8**). Um patógeno importante é *Vibrio cholerae*, o agente causador da cólera (p. 717). A doença é caracterizada por uma diarreia profusa e aquosa. *V. parahaemolyticus* causa uma forma menos grave de gastrenterite. Em geral, vive

nas águas salgadas costeiras e é transmissível aos seres humanos principalmente por frutos do mar crus ou malcozidos.

Enterobacteriales Os membros da ordem Enterobacteriales são bastonetes gram-negativos, anaeróbios facultativos, que se locomovem por um flagelo peritríquio. Morfologicamente, os bastonetes são retos. Esse é um importante grupo bacteriano, frequentemente chamado de bactérias **entéricas**. Esse nome reflete o fato de que eles habitam o trato intestinal de seres humanos e outros animais. A maioria das bactérias entéricas são fermentadores ativos de glicose e outros carboidratos.

Devido à importância clínica das bactérias entéricas, existem muitas técnicas para seu isolamento e identificação. Um método de identificação de algumas bactérias entéricas é mostrado na Figura 10.9 (p. 277), que incorpora uma ferramenta moderna utilizando 15 testes bioquímicos. Esses testes são especialmente importantes em trabalhos clínicos de laboratório e em microbiologia de alimentos e da água.

As bactérias entéricas têm fímbrias que as ajudam na aderência a superfícies ou membranas mucosas. Os *pili* sexuais especializados auxiliam no troca de informação genética entre células, que frequentemente inclui resistência a antibióticos (ver Figuras 8.26 e 8.27, pp. 228 e 229).

As bactérias entéricas, como muitas bactérias, produzem proteínas, chamadas de bacteriocinas, que causam a lise de espécies de bactérias intimamente relacionadas. As bacteriocinas podem ajudar a manter o equilíbrio ecológico de várias bactérias entéricas no intestino. Importantes gêneros dessa ordem incluem *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Yersinia*, *Erwinia*, *Enterobacter* e *Cronobacter* – todos discutidos a seguir.

Escherichia A espécie bacteriana *Escherichia coli* é um dos habitantes mais comuns do trato intestinal de seres humanos e provavelmente é o organismo mais conhecido da microbiologia. Muito se sabe sobre a bioquímica e a genética de *E. coli*, que continua sendo uma ferramenta importante para a pesquisa biológica básica – muitos pesquisadores a consideram quase um animal de estimação de laboratório. Sua presença na água e nos alimentos é uma indicação de contaminação fecal (ver Capítulo 27, p. 782). *E. coli* normalmente não é patogênica. No entanto, ela pode ser uma causa de infecções do trato urinário e determinadas linhagens produzem enterotoxinas, que provocam a diarreia do viajante (p. 722) e, ocasionalmente, doenças transmissíveis por alimentos muito graves (ver *E. coli* O157:H7, p. 719).

Salmonella Quase todos os membros do gênero *Salmonella* são potencialmente patogênicos. Por conseguinte, existe uma grande quantidade de testes bioquímicos e sorológicos para isolar e identificar as salmonelas. Elas são habitantes comuns do trato intestinal de muitos animais, sobretudo aves domésticas e gado. Em condições sanitárias inadequadas, podem contaminar alimentos.

A nomenclatura do gênero *Salmonella* é incomum. Em vez de muitas espécies, os membros do gênero *Salmonella* que são infecciosos para os animais de sangue quente, podem ser considerados para fins práticos em uma única espécie, *Salmonella enterica*. Essa espécie é dividida em mais de 2.400 **sorovares**, ou

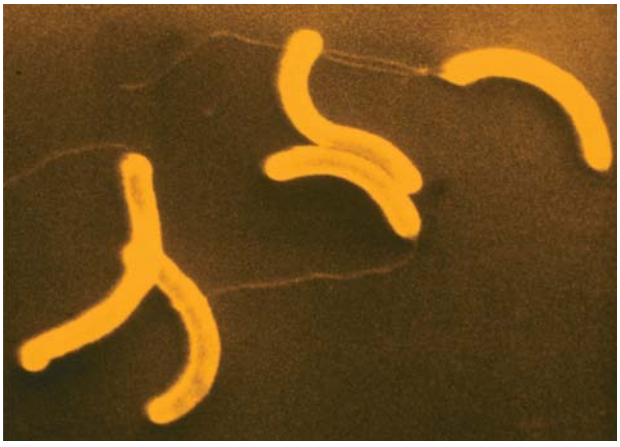


Figura 11.8 ***Vibrio cholerae.*** Observe a curvatura destes bastonetes, que é uma característica do gênero.

P Qual é a doença causada pelo *Vibrio cholerae*?

seja, *variedades sorológicas*. O termo **sorotipo** frequentemente é utilizado significando "a mesma coisa". A título de explicação desses termos, quando as salmonelas são injetadas em um animal apropriado, seus flagelos, cápsulas e paredes celulares funcionam como *antígenos*, que fazem o animal produzir *anticorpos* no seu sangue, que são específicos para cada uma dessas estruturas. Portanto, meios *sorológicos* são utilizados para diferenciar os microrganismos. A sorologia é discutida mais detalhadamente no Capítulo 18, mas, por enquanto, é suficiente dizer que ela pode ser utilizada para diferenciar e identificar bactérias.

Um sorovar como a *Salmonella typhimurium* não é uma espécie, sendo mais corretamente denominado *Salmonella enterica* sorovar *typhimurium*. A convenção utilizada agora pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) é usar o nome completo na sua primeira menção e depois abreviá-lo, como, por exemplo, *Salmonella typhimurium*. Para efeito de simplificação, identificaremos os sorovares de salmonelas neste texto como se fossem espécies, ou seja, *S. typhimurium*, etc.

Anticorpos específicos, disponíveis comercialmente, podem ser utilizados para diferenciar os sorovares de *Salmonella* por um sistema conhecido como esquema de Kauffmann-White. Esse esquema designa um organismo por números e letras que correspondem aos antígenos específicos da cápsula, da parede celular e do flagelo do organismo, que são identificados pelas letras K, O e H, respectivamente. Por exemplo, a fórmula antigênica para a bactéria *S. typhimurium* é O1,4,[5],12:H,i,1,2[1]. Muitas

[1]As letras derivam de uma utilização originalmente alemã. As colônias que se espalham em uma película fina sobre a superfície de um ágar foram descritas com a palavra alemã para película, *Hauch*. A mobilidade necessária para formar um filme implica a presença de flagelo, e a letra H foi utilizada para designar os antígenos de flagelo. Bactérias imóveis foram descritas como *ohne Hauch*, sem filme, e o O foi utilizado para designar a superfície celular ou os antígenos corporais. Essa terminologia também é utilizada para nomear *E. coli* O157:H7, *Vibrio cholerae* O:1, e outros.

(a) *Proteus mirabilis* com flagelos peritríquios.

(b) Uma colônia em forma de enxame de *Proteus mirabilis*, apresentando anéis de crescimento concêntricos.

Figura 11.9 *Proteus mirabilis*. As comunicações químicas entre as células bacterianas causam mudanças nas células adaptadas para nadar em fluidos (poucos flagelos), tornando-as células que são capazes de se mover em superfícies (muitos flagelos). O crescimento concêntrico **(b)** resulta de conversões sincronizadas periódicas para a forma altamente flagelada capaz de se movimentar em superfícies.

P A fotografia da célula de *Proteus* é provavelmente uma célula capaz de produzir um efeito de enxame. Como você poderia saber?

salmonelas são denominadas somente pelas fórmulas antigênicas. Os sorovares podem ser diferenciados posteriormente por propriedades bioquímicas ou fisiológicas especiais em **biovares** ou **biotipos**.

Um arranjo taxonômico recente, com base na mais nova tecnologia molecular, acrescenta outra espécie, *Salmonella bongori*. Ela reside em animais de "sangue frio" – foi isolada originalmente de um lagarto, na cidade de Bongor, na nação Chade do deserto africano – e raramente é encontrada em seres humanos.

A febre tifoide, causada por *Salmonella typhi*, é a doença mais grave causada por qualquer membro do gênero *Salmonella* (página 716). Uma doença gastrintestinal menos grave causada por outras salmonelas é chamada de salmonelose (p. 715). A salmonelose é uma das doenças transmissíveis por alimentos mais comuns. (Ver quadro no Capítulo 25, p. 717.)

Shigella As espécies de *Shigella* são responsáveis por uma doença chamada de disenteria bacilar, ou shigelose (p. 714). Diferentemente das salmonelas, elas são encontradas apenas em seres humanos. Algumas linhagens de *Shigella* podem causar uma disenteria potencialmente letal.

Klebsiella Os membros do gênero *Klebsiella* são comumente encontrados no solo ou na água. Muitos isolados são capazes de fixar o nitrogênio da atmosfera, o que foi proposto como uma vantagem nutricional quando encontrados em populações humanas isoladas com pouco nitrogênio proteico na dieta. A espécie *Klebsiella pneumoniae* ocasionalmente causa uma forma grave de pneumonia em seres humanos.

Serratia *Serratia marcescens* é uma espécie bacteriana diferenciada devido à sua produção de um pigmento vermelho. Em hospitais, o organismo pode ser encontrado em cateteres, em soluções salinas de irrigação e em outras soluções supostamente estéreis. A contaminação é provavelmente a causa de muitas infecções urinárias e respiratórias em hospitais.

Proteus As colônias da bactéria *Proteus* crescendo em ágar exibem um crescimento do tipo enxame. Células capazes de se difundir por enxame, com muitos flagelos (**Figura 11.9a**) movem-se para fora das margens da colônia e revertem seu perfil para células normais com somente um flagelo e uma motilidade reduzida. Periodicamente, novas gerações de células enxameadas de alta motilidade aparecem, e o processo é repetido. Como resultado, as colônias de *Proteus* possuem a aparência distinta de uma série de anéis concêntricos (Figura 11.9b). Esse gênero de bactéria está envolvido em muitas infecções do trato urinário e em feridas.

Yersinia *Yersinia pestis* causa a peste, a Peste Negra da Europa Medieval (p. 647). Ratos urbanos de algumas partes do mundo e esquilos terrestres do sudeste da América carregam essas bactérias. As pulgas geralmente transmitem os organismos entre os animais e os seres humanos, embora o contato com gotículas respiratórias também possa estar envolvido na transmissão.

Erwinia As espécies de *Erwinia* são principalmente patógenos de plantas; algumas causam a podridão mole. Essas espécies produzem enzimas que hidrolisam a pectina entre as células individuais das plantas. Isso causa uma separação das células vegetais umas em relação às outras, doença que os fitopatologistas chamam de *podridão mole*.

Enterobacter Duas espécies de *Enterobacter*, *E. cloacae* e *E. aerogenes*, podem causar infecções do trato urinário e infecções hospitalares. Elas são amplamente distribuídas em seres humanos e animais, assim como na água, no esgoto e no solo.

Cronobacter *Cronobacter* é um gênero de bactérias gram-negativas, em forma de bastonete, da família Enterobacteriaceae. Este gênero foi introduzido em 2007, e atualmente existem sete espécies nomeadas. Essas bactérias são anaeróbias facultativas e geralmente móveis. O representante da espécie é *Cronobacter sakazakii,* previamente conhecido como *Enterobacter sakazakii*.

Esse organismo pode causar meningite e enterocolite necrosante em lactentes. É amplamente disseminado em uma variedade de ambientes e alimentos. A maioria dos casos ocorre em adultos, embora os surtos mais divulgados estejam associados a mamadeiras infantis contaminadas.

Pasteurellales As bactérias da ordem Pasteurellales não apresentam motilidade; elas são mais conhecidas como patógenos de seres humanos e animais.

Pasteurella O gênero *Pasteurella* é principalmente conhecido como patógeno de animais domésticos. Causa septicemia no gado, cólera aviária em galinhas e outras aves e pneumonia em vários tipos de animais. A espécie mais conhecida é *Pasteurella multocida,* transmissível aos seres humanos por mordeduras de cachorro e gato.

Haemophilus *Haemophilus* é um gênero importantísssimo de bactérias patogênicas. Esses organismos são encontrados nas membranas mucosas do trato respiratório superior, na boca, na vagina e no trato intestinal. A espécie mais conhecida que afeta os seres humanos é *Haemophilus influenzae,* assim denominada devido a uma crença errônea, muito antiga, de que ela fosse a responsável pela *influenza*.

O nome *Haemophilus* é derivado da necessidade de suplementação sanguínea em seu meio de cultura (*hemo* = sangue). São incapazes de sintetizar partes importantes do sistema de citocromo necessárias para a respiração, obtendo essas substâncias da fração heme, denominada **fator X**, da hemoglobina sanguínea. O meio de cultura também deve fornecer o cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+ ou $NADP^+$), denominado **fator V**. Os laboratórios clínicos utilizam testes que envolvem a necessidade dos fatores X e V para identificar isolados de espécies de *Haemophilus*.

Haemophilus influenzae é responsável por diversas doenças importantes. Tem sido causa comum de meningite em crianças jovens e uma causa frequente de dor de ouvido. Outras condições clínicas causadas por *H. influenzae* incluem epiglotite (condição potencialmente letal em que a epiglote fica infectada e inflamada), artrite séptica em crianças, bronquite e pneumonia. *Haemophilus ducreyi* é a causa da doença sexualmente transmissível conhecida como cancroide (p. 761).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Faça uma chave dicotômica para diferenciar as ordens de gamaproteobactérias descritas neste capítulo. **11-3**

As deltaproteobactérias

As deltaproteobactérias são diferentes, pois incluem algumas bactérias que são predadoras de outras bactérias. Os membros desse grupo também contribuem para o ciclo do enxofre.

Bdellovibrio *Bdellovibrio* é um gênero particularmente interessante. Os membros atacam outras bactérias gram-negativas, aderindo-se firmemente (*bdella* = sanguessuga; **Figura 11.10**), e, após, penetrarem a camada externa das bactérias gram-negativas, e reproduzem-se no espaço periplasmático. Lá, a célula se alonga em uma espiral estreita, que, então, se fragmenta quase

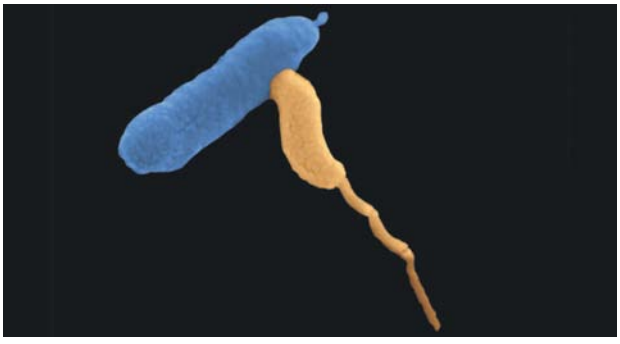


Figura 11.10 *Bdellovibrio bacteriovorus*. A bactéria amarela é *B. bacteriovorus*. Ela está atacando a célula bacteriana mostrada em azul.

P Esta bactéria seria capaz de atacar o *Staphylococcus aureus*?

que simultaneamente em várias células individuais flageladas. A seguir, a célula hospedeira rompe-se, liberando as células de *Bdellovibrio*.

Desulfovibrionales Os membros da ordem Desulfovibrionales são bactérias redutoras de enxofre. Elas são bactérias anaeróbias obrigatórias que utilizam formas oxidadas de enxofre, como sulfatos (SO_4^{2-}) ou enxofre elementar (S^0), em vez do oxigênio como aceptor final de elétrons. O produto dessa redução é o sulfeto de hidrogênio (H_2S). (Como o H_2S não é assimilado como nutriente, este tipo de metabolismo é chamado de *dissimilatório*.) A atividade dessas bactérias libera milhões de toneladas de H_2S na atmosfera a cada ano e elas desempenham um papel importante no ciclo do enxofre (ver Figura 27.6, p. 778). As bactérias que oxidam o enxofre, como as *Beggiatoa,* são capazes de utilizar o H_2S como uma parte da fotossíntese ou como uma fonte autotrófica de energia.

Desulfovibrio, o gênero de bactéria redutora de enxofre mais bem estudado, é encontrado em sedimentos anaeróbios e no trato intestinal de seres humanos e animais. As bactérias redutoras de enxofre e sulfato utilizam compostos orgânicos como o lactato, etanol ou ácidos graxos, como doadores de elétrons, reduzindo o enxofre ou o sulfato a H_2S. Quando o H_2S reage com o ferro, ele forma o FeS insolúvel, que é responsável pela cor preta de muitos sedimentos.

Myxococcales Na primeira edição do *Bergey's Manual,* as Myxococcales foram classificadas entre as bactérias frutificantes e deslizantes. Elas ilustram o ciclo de vida mais complexo de todas as bactérias; parte dele é predatório sobre outras bactérias.

As células vegetativas das mixobactérias (*myxo* = muco) movem-se por deslizamento, deixando um rastro viscoso. *Myxococcus xanthus* e *M. fulvus* são representantes bastante estudados do gênero *Myxococcus*. À medida que se movem, sua fonte de nutrientes são as bactérias que eles encontram, destroem enzimaticamente e digerem. Por fim, um grande número dessas bactérias gram-negativas se agrega (**Figura 11.11**). No local em que as células em movimento se agregam, elas se diferenciam e for-

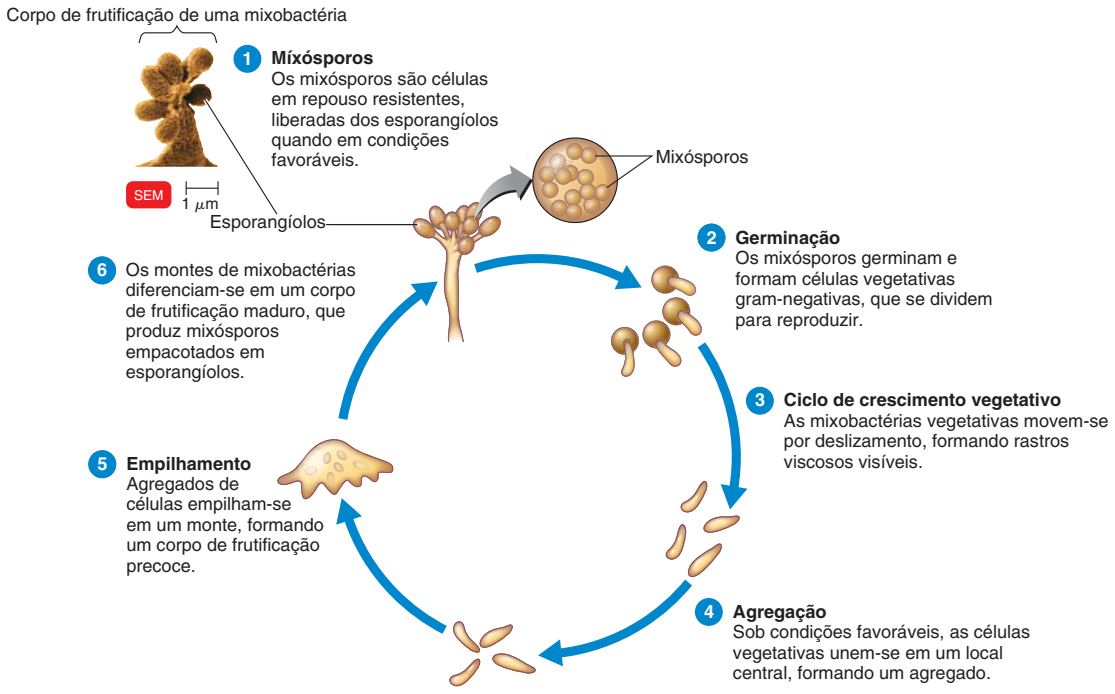


Figura 11.11 **Myxococcales.**

P Qual é a fase nutricional desse organismo?

mam um corpo de frutificação pedunculado, macroscópico, que contém um grande número de células em repouso, chamadas de *mixósporos*. A diferenciação geralmente é induzida por baixos níveis de nutrientes. Em condições apropriadas, como uma mudança de nutrientes, os mixósporos germinam e formam novas células vegetativas deslizantes. Você pode observar a semelhança com o ciclo de vida dos micetozoários celulares eucarióticos na Figura 12.22 (p. 344).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Faça uma chave dicotômica para diferenciar as deltaproteobactérias descritas neste capítulo. **11-4**

As epsilonproteobactérias

As epsilonproteobactérias são bastonetes gram-negativos delgados com forma helicoidal ou curva. Discutiremos dois importantes gêneros que se locomovem por flagelos e são microaerofílicos.

Campylobacter As bactérias *Campylobacter* são vibriões microaerofílicos; cada célula tem um flagelo polar. Uma espécie, *C. fetus*, causa aborto espontâneo em animais domésticos. Outra espécie, *C. jejuni*, é a principal causa de surtos de doença intestinal de origem alimentar.

Helicobacter As bactérias *Helicobacter* são bastonetes curvos microaerofílicos com flagelos múltiplos. A espécie *Helicobacter pylori* foi identificada como a causa mais comum de úlceras pépticas em seres humanos e uma das causas do câncer de estômago (**Figura 11.12**; ver também Figura 25.12 p. 723).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Faça uma chave dicotômica para diferenciar as epsilonproteobactérias descritas neste capítulo. **11-5**

Bactérias gram-negativas não proteobactérias

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **11-6** Diferenciar Planctomycetes, Chlamydias, Bacteroidetes, Cytophaga e Fusobacteria pelo desenho de uma chave dicotômica.
- **11-7** Comparar e diferenciar as bactérias fotossintéticas púrpuras e verdes com as cianobactérias.
- **11-8** Descrever as características das espiroquetas e de *Deinococcus*.

Existe um grupo de bactérias gram-negativas importantes que não está intimamente relacionado com as proteobactérias gram-negativas.

Cianobactérias (bactérias fotossintéticas oxigênicas)

As cianobactérias, assim denominadas devido à sua pigmentação azul-esverdeada (*ciano)* característica, anteriormente eram denominadas algas azuis-esverdeadas. Embora se pareçam com as algas eucarióticas e frequentemente ocupem os mesmos nichos ecológicos, este nome é equivocado, uma vez que são bactérias, e não algas. Contudo, as cianobactérias realizam fotossíntese oxigênica,

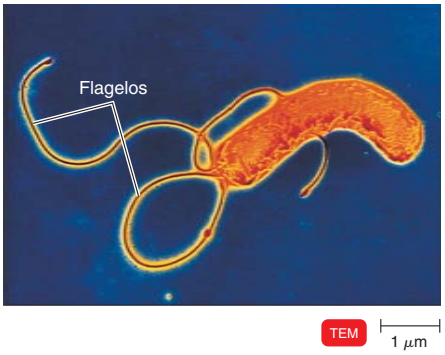


Figura 11.12 *Helicobacter pylori*. *H. pylori*, um bastonete curvo, é um exemplo de bactéria helicoidal que não faz uma espiral completa.

P Como as bactérias helicoidais diferem das espiroquetas?

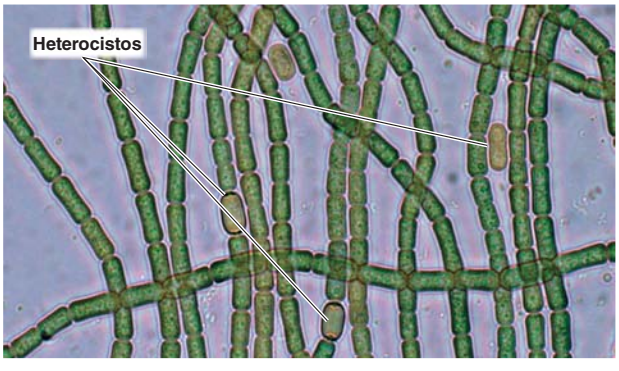
assim como as plantas e as algas eucarióticas (Capítulo 12). Muitas das cianobactérias são capazes de fixar nitrogênio da atmosfera. Na maioria dos casos, esta atividade é realizada em células especializadas, chamadas de **heterocistos**, que contêm enzimas que fixam o gás nitrogênio (N_2) em amônio (NH_4^+), que pode ser utilizado pela célula em crescimento (**Figura 11.13a**). As espécies que crescem na água geralmente têm vacúolos gasosos que fornecem um meio de flutuação, ajudando a célula a se deslocar até um ambiente favorável. As cianobactérias que se movem em superfícies sólidas utilizam a motilidade por deslizamento.

As cianobactérias são morfologicamente variadas. Elas vão desde formas unicelulares que se dividem por fissão binária simples (Figura 11.13b), até formas coloniais que se dividem por fissão múltipla e formas filamentosas que se reproduzem por fragmentação dos filamentos. As formas filamentosas geralmente exibem alguma diferenciação das células, que, muitas vezes, estão unidas dentro de um envelope ou bainha.

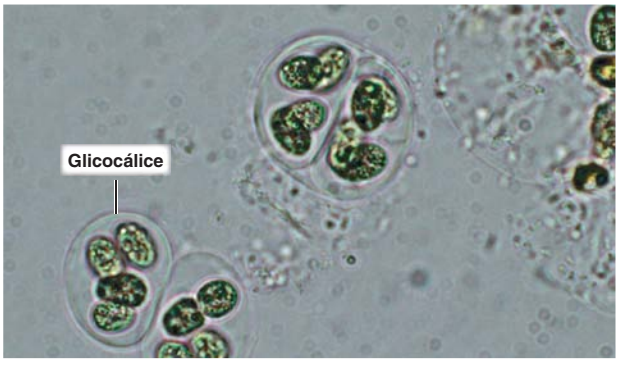
Evidências indicam que as cianobactérias oxigênicas desempenharam um papel importante no desenvolvimento da vida na Terra, que originalmente apresentava muito pouco oxigênio livre para dar suporte à vida como a conhecemos. Evidências de fósseis indicam que, quando as cianobactérias inicialmente apareceram, a atmosfera continha apenas cerca de 0,1% de oxigênio livre. Quando as plantas eucarióticas produtoras de oxigênio apareceram, milhões de anos mais tarde, a concentração de oxigênio era de mais de 10%. O aumento provavelmente foi resultado da atividade fotossintética das cianobactérias. A atmosfera que respiramos hoje contém cerca de 20% de oxigênio. As cianobactérias, sobretudo aquelas que fixam nitrogênio, são extremamente importantes para o ambiente. Elas ocupam nichos ambientais similares àqueles ocupados pelas algas eucarióticas (ver Figura 12.10, p. 328). Muitas cianobactérias são capazes de fixar nitrogênio, característica que as tornam ainda mais adaptáveis do que as algas a ambientes nutricionalmente pobres. O papel ambiental das cianobactérias é apresentado mais detalhadamente no Capítulo 27, na discussão sobre eutrofização (o superenriquecimento nutricional dos corpos de água).

Os filos Chlorobi *e* Chloroflexi (bactérias fotossintéticas anoxigênicas)

As bactérias fotossintéticas são taxonomicamente confusas, porém representam alguns nichos ecológicos interessantes. Os filos Cyanobacteria, Chlorobi e Chloroflexi são gram-negativos, porém não estão incluídos no grupo das proteobactérias. Membros do filo fotossintético Chlorobi (gênero representativo: *Chlorobium*) são as chamadas **bactérias verdes sulfurosas.** Membros do filo Chloroflexi (gênero representativo: Chloroflexus) são as chamadas **bactérias verdes não sulfurosas**. As duas variedades de bactérias não produzem oxigênio durante a fotossíntese. As bactérias fotossintéticas estão resumidas na **Tabela 11.2**.



(a) Cianobactéria filamentosa mostrando heterocistos, nos quais a atividade de fixação de nitrogênio está localizada.



(b) Uma cianobactéria unicelular, não filamentosa, *Gloeocapsa*. Grupos dessas células, que se dividem por fissão binária, são unidas por um envoltório de glicocálice.

Figura 11.13 Cianobactérias.

P O que significa *anoxigênico*?

Tabela 11.2 Características selecionadas de bactérias fotossintéticas

Nome comum	Exemplo	Filo	Comentários	Doador de elétrons para a redução do CO_2	Oxigênico ou anoxigênico
Cianobactérias	*Anabaena*	Cyanobacteria	Fotossíntese similar à das plantas; algumas utilizam a fotossíntese bacteriana sob condições anaeróbias	Geralmente H_2O	Geralmente oxigênicas
Bactérias verdes não sulfurosas	*Chloroflexus*	Chloroflexi	Crescimento quimio-heterotrófico em ambiente aeróbio	Compostos orgânicos	Anoxigênicas
Bactérias verdes sulfurosas	*Chlorobium*	Chlorobi	Depósito de grânulos de enxofre dentro da célula	Geralmente H_2S	Anoxigênicas
Bactérias púrpuras não sulfurosas	*Rhodospirillum*	Proteobacteria	Também pode apresentar crescimento quimio-heterotrófico	Compostos orgânicos	Anoxigênicas
Bactérias púrpuras sulfurosas	*Chromatium*	Proteobacteria	Depósito de grânulos de enxofre dentro da célula	Geralmente H_2S	Anoxigênicas

No entanto, existem bactérias gram-negativas fotossintéticas *geneticamente* incluídas nas proteobactérias: as **bactérias púrpuras sulfurosas** e as **bactérias púrpuras não sulfurosas,** incluídas, respectivamente, nas alfaproteobactérias e nas gamaproteobactérias.

Nesses grupos bacterianos, o termo *bactéria sulfurosa* indica que o micróbio pode utilizar o H_2S como doador de elétrons (ver as equações abaixo). Se classificados como *bactérias não sulfurosas,* os micróbios pelo menos apresentam uma capacidade limitada de crescimento fototrófico, mas sem a produção de oxigênio. As cianobactérias, bem como as plantas e algas eucarióticas, produzem oxigênio (O_2) a partir da água (H_2O) durante a fotossíntese:

$$(1)\ 2H_2O + CO_2 \xrightarrow{\text{luz}} (CH_2O) + H_2O + O_2$$

As *bactérias púrpuras* e *verdes sulfurosas* utilizam compostos reduzidos de enxofre, como o sulfeto de hidrogênio (H_2S), em vez de água, e produzem grânulos de enxofre (S^0), em vez de oxigênio, como se segue:

$$(2)\ 2H_2S + CO_2 \xrightarrow{\text{luz}} (CH_2O) + H_2O + 2S^0$$

Chromatium, mostrado na **Figura 11.14**, é um gênero representativo. Certa vez, uma importante questão biológica foi levantada sobre a fonte do oxigênio produzido pela fotossíntese da planta: este oxigênio era produzido a partir do CO_2 ou da H_2O? Até a introdução dos marcadores radioativos, que permitiram o rastreamento do oxigênio da água e do dióxido de carbono resolvendo a questão, a comparação das equações 1 e 2 era a melhor evidência de que a fonte do oxigênio era a H_2O. É importante também se comparar estas duas equações para entender como compostos reduzidos de enxofre, como o H_2S, podem substituir a H_2O na fotossíntese. Ver "Vida sem a luz solar", na página 776.

Outros fotoautotróficos, as *bactérias púrpuras não sulfurosas* e *verdes não sulfurosas* utilizam compostos orgânicos, como ácidos e carboidratos, para a redução fotossintética do dióxido de carbono. Morfologicamente, as bactérias fotossintéticas são muito variadas, podendo ser espirais, bastonetes, cocos e até mesmo formadoras de brotos.

Chlamydiae

Os membros do filo Chlamydiae são agrupados com outras bactérias similares geneticamente e que não contêm peptideoglicano nas paredes celulares. Discutiremos somente os gêneros *Chlamydia* e *Chlamydophila*. A primeira edição do *Bergey's Manual* agrupou essas bactérias junto com as riquétsias, uma vez

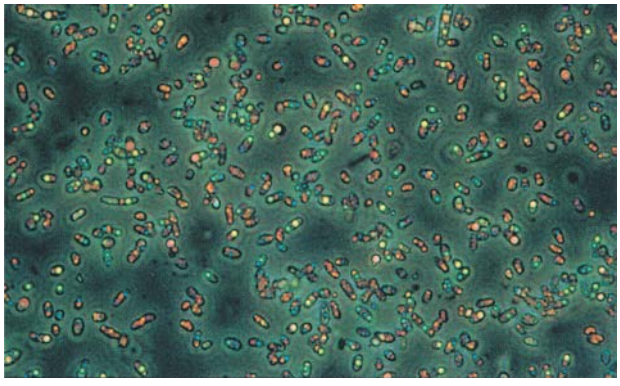
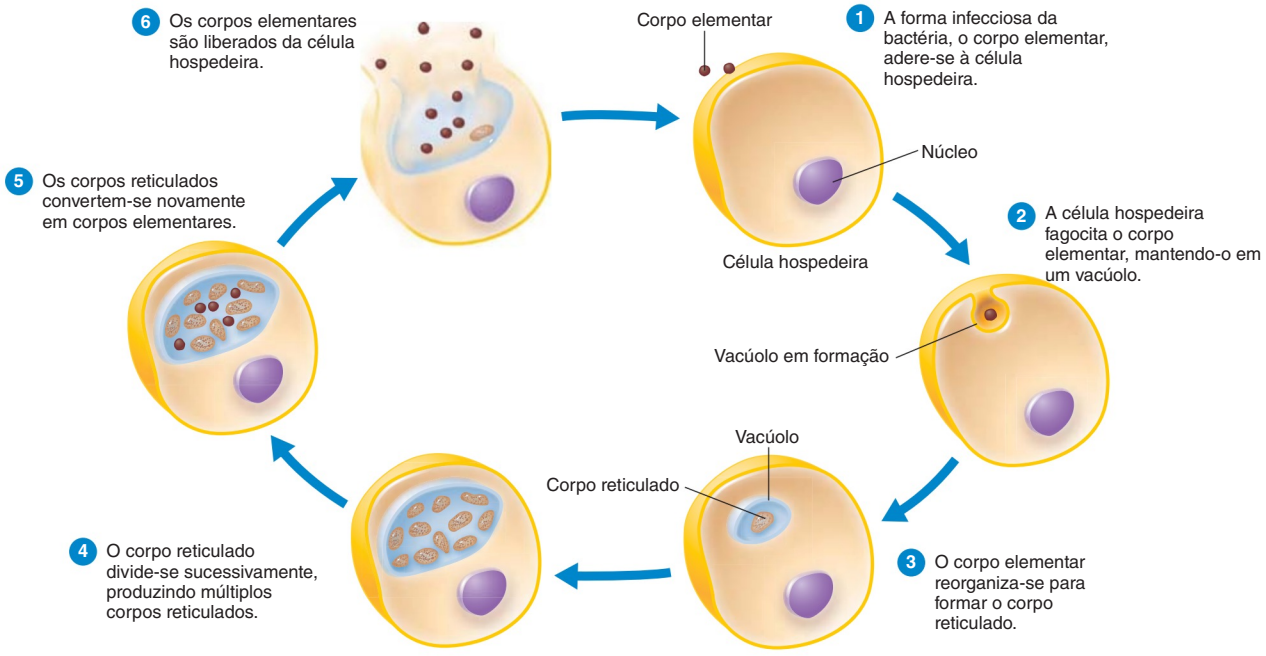
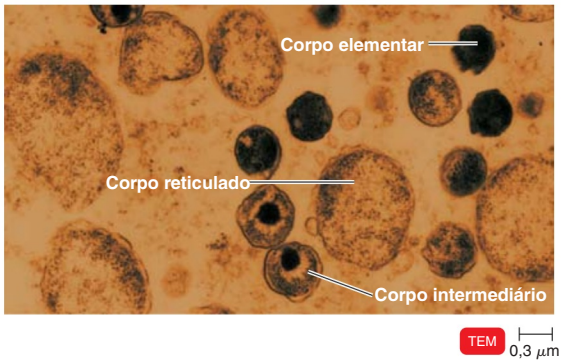


Figura 11.14 Bactérias púrpuras sulfurosas. Essa microfotografia de células do gênero *Chromatium* mostra os grânulos intracelulares de enxofre como objetos multicoloridos e refratários. A razão do acúmulo de enxofre pode ser resumida pela observação da equação 2 na discussão.

P Como a fotossíntese das cianobactérias se difere da fotossíntese das bactérias púrpuras sulfurosas?



(a) Ciclo de vida das clamídias, que leva cerca de 48 horas para se completar.



(b) Micrografia de *Chlamydophila psittaci* no citoplasma de uma célula hospedeira. Os **corpos elementares** são o estágio infeccioso; eles são densos, escuros, e relativamente pequenos. Os **corpos reticulados**, ta forma reprodutiva das clamídias no interior da célula hospedeira, são maiores e possuem uma aparência manchada. Os **corpos intermediários**, um estágio entre os outros dois, apresenta uma região central escura.

Figura 11.15 Clamídias.

P Qual estágio do ciclo de vida das clamídias é infeccioso para os seres humanos?

que todas apresentam um crescimento intracelular no interior das células hospedeiras. As riquétsias são agora classificadas de acordo com seu conteúdo genético com as alfaproteobactérias.

Chlamydia* e *Chlamydophila *Chlamydia* e *Chlamydophila*, que podemos chamar pelo nome comum de clamídias, possuem um ciclo de desenvolvimento singular que talvez seja a sua característica mais diferenciada (**Figura 11.15a**). Elas são bactérias cocoides gram-negativas (Figura 11.15b). O **corpo elementar** mostrado na Figura 11.15, é o agente infeccioso. Diferentemente das riquétsias, as clamídias não requerem insetos ou carrapatos para a transmissão. São transmissíveis para seres humanos por contato interpessoal ou pelas vias respiratórias. As clamídias podem ser cultivadas em animais de laboratório, em culturas de células ou no saco vitelino de ovos de galinha embrionados.

Existem três espécies de clamídias que são patógenos importantes para os seres humanos. *Chlamydia trachomatis* é o patógeno mais conhecido desse grupo, sendo responsável por mais de uma doença significativa. Entre essas doenças inclui-se o tracoma, uma das causas mais comuns de cegueira em seres humanos nos países menos desenvolvidos (p. 602). Também é considerada o principal agente causador da uretrite não gonocócica, possivelmente a doença sexualmente transmissível mais comum nos Estados Unidos, e do linfogranuloma venéreo, outra doença sexualmente transmissível (p. 760).

Dois membros do gênero *Chlamydophila* são patógenos bem conhecidos. *Chlamydophila psittaci* é o agente causador da doença respiratória psitacose (ornitose) (p. 691). *Chlamydophila pneumoniae* é a causa de uma forma branda de pneumonia que é especialmente prevalente em jovens adultos.

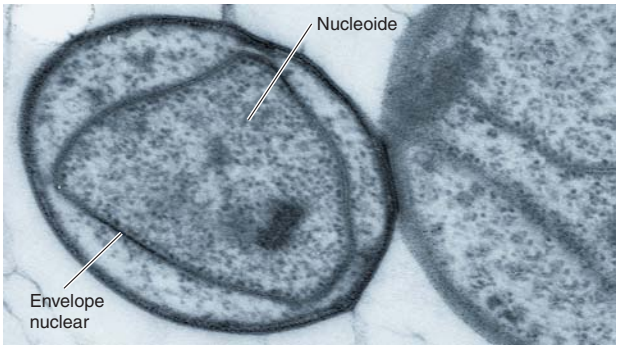


Figura 11.16 ***Gemmata obscuriglobus.*** Este planctomiceto exibe uma membrana dupla (envelope nuclear) circundando seu nucleoide (ver Figura 4.6), que se parece com um núcleo eucariótico.

P Você consegue observar uma similaridade entre a membrana dupla ao redor do nucleoide, nesta foto, e a membrana ao redor do envelope nuclear, mostrada na Figura 4.24?

Planctomicetos

Os planctomicetos, grupo de bactérias gram-negativas capazes de brotamento, têm a reputação de "confundir a definição do que são as bactérias". Embora seu DNA os coloque entre as bactérias, eles se assemelham às arqueias na constituição de suas paredes celulares, e alguns até possuem organelas que lembram o núcleo de uma célula eucariótica. Os membros do gênero *Planctomyces* são bactérias aquáticas que produzem pedúnculos semelhantes aos das *Caulobacter* (p. 293) e possuem paredes celulares similares àquelas das arqueias, ou seja, sem peptideoglicano.

Uma espécie de planctomiceto, *Gemmata obscuriglobus*, tem membrana interna dupla em torno de seu DNA, semelhante a um núcleo eucariótico (**Figura 11.16**). Os biólogos se questionam se isso não faria de *Gemmata* um modelo para a origem do núcleo eucariótico.

Bacteroidetes

O filo Bacteroidetes inclui diversos gêneros de bactérias anaeróbias. Entre eles, estão o gênero *Bacteroides*, um habitante comum do trato intestinal humano, e o gênero *Prevotella*, encontrado na boca humana. Também incluído no filo Bacteroidetes está o gênero *Cytophaga,* importante bactéria do solo com motilidade deslizante.

Bacteroides As bactérias do gênero *Bacteroides* vivem no trato intestinal humano em números que se aproximam a 1 bilhão por grama de fezes. Algumas espécies de *Bacteroides* também residem em hábitats anaeróbios, como o sulco gengival (ver Figura 25.2, p. 709) e são frequentemente recuperadas de infecções teciduais profundas. Os organismos *Bacteroides* são gram-negativos, imóveis e não formam endósporos. As infecções causadas por *Bacteroides* geralmente resultam de ferimentos ou cirurgias. *Bacteroides* são uma causa frequente de peritonite, uma inflamação resultante de uma perfuração intestinal.

Cytophaga Os membros do gênero *Cytophaga* são importantes na degradação de celulose e quitina, ambos abundantes no solo. A motilidade deslizante permite que o micróbio estabeleça um contato íntimo com estes substratos, resultando em uma ação enzimática muito eficiente.

Fusobacteria

As bactérias fusiformes constituem outro filo de anaeróbios. Essas bactérias frequentemente são pleomórficas mas, como o nome sugere, podem ter a forma de um fuso (*fuso* = fusiforme).

Fusobacterium Os membros do gênero *Fusobacterium* são bastonetes gram-negativos compridos, delgados e com extremidades afiladas, em vez de arredondadas (**Figura 11.17**). Em seres humanos, eles são encontrados com mais frequência no sulco gengival e podem ser responsáveis por alguns abscessos dentários.

Spirochaetes

As espiroquetas têm morfologia espiralada, como um parafuso metálico, algumas mais compactadas que as outras. A principal característica distintiva desta ordem, no entanto, é o método de motilidade da célula, que utiliza dois ou mais **filamentos axiais** (ou *endoflagelos*) que ficam contidos no espaço entre a bainha externa e o corpo da célula. Uma extremidade de cada filamento axial encontra-se fixada próxima a um dos polos celulares (ver Figura 4.10, p. 79, e **Figura 11.18a**). Por rotação de seu filamento axial, a célula gira na direção oposta, como um saca-rolhas, manobra que se mostra muito eficiente na movimentação do organismo em líquidos. Para uma bactéria, isso é mais difícil do que pode parecer. Para o tamanho bacteriano, a água é tão viscosa quanto o melado para seres humanos. Contudo, uma bactéria pode mover-se cerca de 100 vezes o seu comprimento corporal por segundo (ou aproximadamente 50 μm/seg); em comparação,

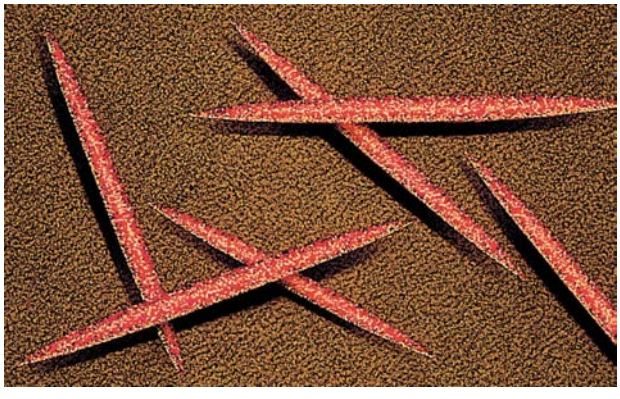


Figura 11.17 ***Fusobacterium.*** Este é um bastonete anaeróbio comum, encontrado no intestino humano. Observe as extremidades afiladas características.

P Em qual outra parte do corpo humano o *Fusobacterium* frequentemente pode ser encontrado?

um peixe grande e veloz, como o atum, pode mover-se apenas cerca de 10 vezes o seu comprimento corporal neste mesmo tempo.

Muitas espiroquetas são encontradas na cavidade oral humana e provavelmente estão entre os primeiros microrganismos descritos por van Leeuwenhoek, na década de 1600. Um local incomum para as espiroquetas é a superfície de alguns protozoários que digerem celulose, encontrados em cupins, onde podem funcionar como substitutos para os flagelos. Ver quadro na página 103.

Treponema As espiroquetas incluem várias bactérias patogênicas importantes. As espiroquetas mais conhecidas pertencem ao gênero *Treponema*, que inclui *Treponema pallidum*, a causa da sífilis (p. 757) (Figura 11.18b).

Borrelia Os membros do gênero *Borrelia* causam a febre recorrente (p. 651) e a doença de Lyme (p. 651), doenças graves que, em geral, são transmissíveis por carrapatos ou piolhos.

Leptospira A leptospirose é uma doença geralmente disseminada entre os seres humanos através da água contaminada por espécies de *Leptospira* (p. 749). As bactérias são excretadas pela urina de cães, ratos e suínos; sendo assim, cães e gatos domésticos são rotineiramente imunizados contra a leptospirose. As células fortemente espiraladas de *Leptospira* são mostradas na Figura 26.4, na página 750.

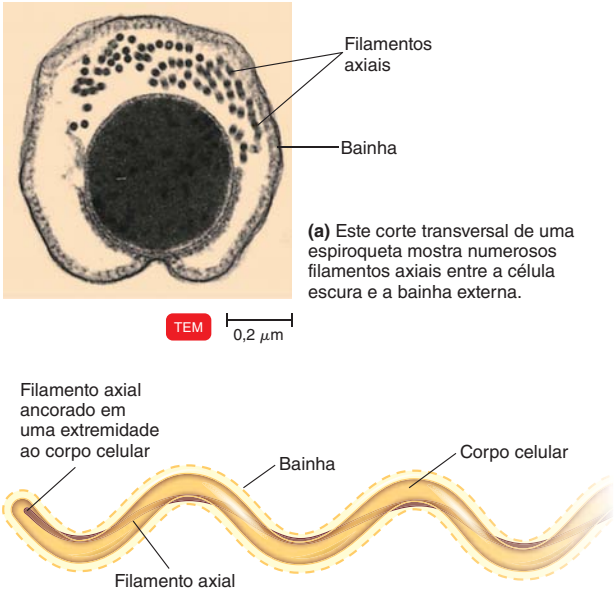
Deinococci

Os deinococos incluem duas espécies de bactérias que têm sido amplamente estudadas devido à sua resistência a extremos ambientais. Elas se coram como gram-positivas, contudo possuem uma parede celular que se difere ligeiramente em estrutura química daquelas das outras gram-positivas. *Deinococcus radiodurans* é excepcionalmente resistente à radiação, até mesmo mais do que os endósporos. O organismo consegue sobreviver à exposição a doses de radiação tão elevadas quanto 15 mil Grays (ver p. 797), que é 1.500 vezes a dose de radiação que poderia matar um ser humano. O mecanismo para esta resistência extraordinária encontra-se no arranjo singular de seu DNA, o que facilita a reparação rápida dos danos causados pela radiação. Ele é similarmente resistente a muitos compostos químicos mutagênicos.

Thermus aquaticus, outro membro singular desse grupo, é uma bactéria que geralmente é estável ao calor. Ela foi isolada de uma fonte termal no Yellowstone National Park e é a fonte da enzima termorresistente *Taq-polymerase*, essencial para a reação em cadeia da polimerase (PCR). Esse é o método pelo qual vestígios de DNA são amplificados e utilizados como forma de identificação (ver p. 243).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual grupo gram-negativo tem um ciclo de vida que inclui diferentes estágios? **11-6**
- As bactérias fotossintéticas verdes e púrpuras e as cianobactérias fotossintéticas fazem uso da fixação de CO_2 similar à das plantas para a produção de carboidratos. De que modo a fotossíntese realizada por esses dois grupos difere da fotossíntese das plantas? **11-7**
- O filamento axial distingue qual gênero de bactérias? **11-8**



(a) Este corte transversal de uma espiroqueta mostra numerosos filamentos axiais entre a célula escura e a bainha externa.

(b) A extremidade de um filamento axial (endoflagelo) está fixada e estende-se ao longo da maior parte do comprimento da célula. Outro filamento axial está aderido à extremidade oposta da célula. Esses filamentos axiais não se estendem para fora da célula, permanecendo entre o corpo celular e a bainha externa. Os movimentos de contração e relaxamento dos filamentos permitem a rotação da célula helicoidal, de maneira semelhante a um saca-rolhas.

Figura 11.18 Espiroquetas. As espiroquetas são helicoidais e têm filamentos axiais sob uma bainha externa, que permite que elas se movimentem com uma rotação parecida com a de um saca-rolhas.

P Como a motilidade de uma espiroqueta se difere da de um *Spirillum* (ver Figura 11.4)?

Bactérias gram-positivas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

11-9 Diferenciar os gêneros de Firmicutes descritos neste capítulo pelo desenho de uma chave dicotômica.

11-10 Diferenciar as Actinobacteria descritas neste capítulo pelo desenho de uma chave dicotômica.

As bactérias gram-positivas podem ser divididas em dois grupos: aquelas que apresentam um alto índice de G + C, e aquelas que apresentam um baixo índice de G + C (ver "Ácidos nucleicos," p. 45). Para ilustrar as variações nos índices de G + C, o gênero *Streptococcus* possui um baixo conteúdo de G + C de 33 a 44%; e o gênero *Clostridium* possui um conteúdo também baixo de 21 a 54%. Incluídos nas bactérias gram-positivas com baixo índice de G + C estão os micoplasmas, apesar de não terem parede celular e, portanto, não apresentarem reação de Gram. O índice G + C dos micoplasma é de 23 a 40%.

Figura 11.19 ***Clostridium difficile.*** Os endósporos dos clostrídeos geralmente deformam a parede celular, como mostrado aqui. A célula bacteriana contendo o endósporo apresenta aparência desidratada e achatada, como resultado da preparação para a microscopia eletrônica.

P Quais características fisiológicas de *Clostridium* o tornam um problema na contaminação de ferimentos profundos?

Em contrapartida, os actinomicetos filamentosos do gênero *Streptomyces* têm um conteúdo de G + C elevado, de 69 a 73%. As bactérias gram-positivas de morfologia mais convencional, como os gêneros *Corynebacterium* ou *Mycobacterium,* têm um conteúdo de G + C de 51 a 63% e de 62 a 70%, respectivamente.

Esses grupos bacterianos são alocados em filos separados, os **Firmicutes** (**baixo conteúdo de G + C**) e as **Actinobacteria** (**alto conteúdo de G + C**).

Firmicutes (bactérias gram-positivas com baixo índice de G + C)

As bactérias gram-positivas de baixo índice de G + C são classificadas no filo Firmicutes. Esse grupo inclui bactérias formadoras de endósporos importantes, como os gêneros *Clostridium* e *Bacillus*. Também de extrema importância em microbiologia médica são os gêneros *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*. Na microbiologia industrial, o gênero *Lactobacillus*, que produz o ácido láctico, também é bem conhecido. Os micoplasmas, que não possuem parede celular, também são encontrados nesse filo.

Clostridiales

Clostridium Os membros do gênero *Clostridium* são anaeróbios obrigatórios. As células em forma de bastonetes contêm endósporos que geralmente deformam a célula (**Figura 11.19**). A formação de endósporos pelas bactérias é importante tanto para a medicina quanto para a indústria alimentar, devido à resistência dos endósporos ao calor e a muitos compostos químicos. As doenças associadas aos clostrídeos incluem o tétano (p. 613), causado por *C. tetani*; o botulismo (p. 614), causado por *C. botulinum*; e a gangrena gasosa (p. 646), causada por *C. perfringens* e outros clostrídeos. *C. perfringens* também é a causa de uma forma comum de diarreia de origem alimentar. *C. difficile* é um habitante do trato intestinal que pode causar diarreia grave (p. 724); contudo isso somente ocorre quando a terapia antibiótica altera a microbiota intestinal normal, permitindo o crescimento excessivo de *C. difficile* produtor de toxina.

Epulopiscium Os biólogos há muito tempo consideram que as bactérias são pequenas porque não possuem os sistemas de transporte de nutrientes utilizados pelos organismos eucarióticos superiores e porque dependem da difusão simples para obter nutrientes. Essas características pareciam ser essenciais para limitar o tamanho. Então, quando um organismo com a forma de um charuto, vivendo em simbiose no intestino do peixe-cirurgião do Mar Vermelho, foi observado pela primeira vez, em 1985, acreditou-se que fosse um protozoário. Certamente, o seu tamanho sugeria isso: o organismo possuía 80 μm × 600 μm – mais de meio milímetro de comprimento – sendo grande o suficiente para ser visto a olho nu (**Figura 11.20**). Comparado à conhecida bactéria *E. coli,* que tem cerca de 1 μm × 2 μm, esse organismo seria cerca de um milhão de vezes maior em volume.

Estudos posteriores do novo organismo demonstraram que determinadas estruturas externas, que pareciam semelhantes aos cílios de protozoários, eram, na verdade, similares aos flagelos bacterianos e não apresentavam um núcleo envolto por membrana. Análises do RNA ribossomal colocaram de maneira definitiva o *Epulopiscium* entre os procariotos. (O nome significa "convidado em um banquete de um peixe", pois ele está literalmente banhado em alimento semidigerido.) Ele se assemelha mais às bactérias gram-positivas do gênero *Clostridium*. Estranhamente, a espécie *Epulopiscium fishelsoni* não se reproduz por fissão binária. Células-filhas formadas dentro da célula são liberadas por uma fenda aberta na célula parental. Isso pode estar relacionado ao desenvolvimento evolutivo da esporulação.

Recentemente, foi descoberto que essa bactéria não depende da difusão para distribuir nutrientes. Em vez disso, ela utiliza suas amplas capacidades genéticas – possui 25 vezes mais DNA que uma célula humana e pelo menos 85 mil cópias de um

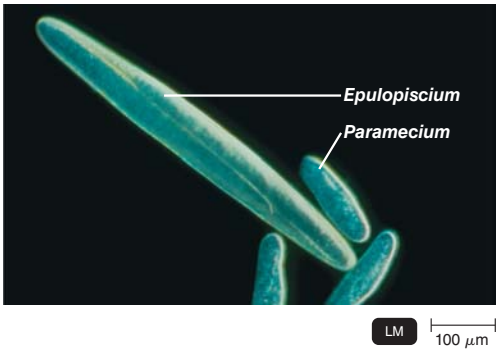
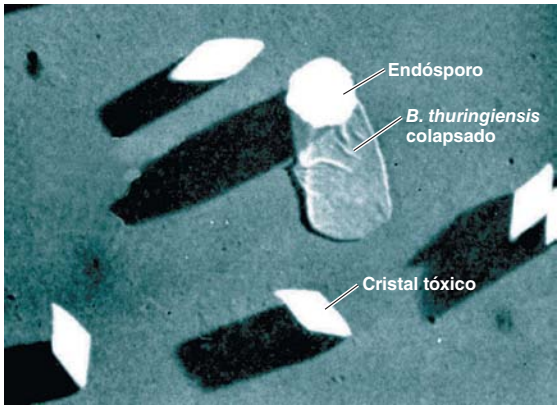


Figura 11.20 **Um procarioto gigante,** ***Epulopiscium fishelsoni.*** *Paramecium* é um protozoário, um grupo cujos membros são normalmente maiores do que as células bacterianas.

P Por que o *Epulopiscium* não é do mesmo domínio do *Paramecium?*



Bacillus thuringiensis. Os cristais em forma de diamante, mostrados próximo ao endósporo, são tóxicos para os insetos que os ingerem. Esta micrografia eletrônica foi produzida utilizando a técnica de sombreamento.

Figura 11.21 ***Bacillus.***

P Qual estrutura é produzida tanto por *Clostridium* quanto por *Bacillus*?

gene – para fabricar proteínas nos locais internos onde são necessárias (descreveremos outra bactéria gigante descoberta recentemente, a *Thiomargarita*, na p. 315).

Bacillales

A ordem Bacillales inclui vários gêneros importantes de bastonetes e cocos gram-positivos.

Bacillus Em geral, as bactérias do gênero *Bacillus* são bastonetes que produzem endósporos. Elas são comuns no solo e somente algumas são patogênicas para seres humanos. Várias espécies produzem antibióticos.

Bacillus anthracis causa o antraz, uma doença que ataca o gado, ovelhas e cavalos, e que pode ser transmissível para os seres humanos (p. 309). Ele é frequentemente mencionado como um possível agente em guerras biológicas. (Ver quadro no Capítulo 23, p. 648.) O bacilo do antraz é anaeróbio facultativo e imóvel, muitas vezes formando cadeias em cultura. O endósporo de localização central não deforma a parede. *Bacillus thuringiensis* é provavelmente o patógeno microbiano de insetos mais conhecido (**Figura 11.21**). Ele produz cristais intracelulares quando esporula. Preparações comerciais contendo endósporos e a toxina cristalina (Bt) dessa bactéria são vendidas em lojas de artigos para jardinagem para serem pulverizadas sobre as plantas. *Bacillus cereus* (Figura 11.21b) é uma bactéria comum no meio ambiente e ocasionalmente é identificada como a causa de intoxicação alimentar, sobretudo em alimentos contendo amido, como o arroz (p. 724).

As três espécies do gênero *Bacillus* que acabamos de descrever são extremamente diferentes em diversos aspectos, principalmente em suas propriedades de causar doença. Contudo, elas são tão intimamente relacionadas que os taxonomistas as consideram variantes de uma mesma espécie.

Staphylococcus Os estafilococos costumam ocorrer em agregados na forma de cacho de uva (**Figura 11.22**). A espécie estafilocócica mais importante é o *Staphylococcus aureus*, assim denominado devido à pigmentação amarelada de suas colônias (*aureus* = dourado). Os membros dessa espécie são anaeróbios facultativos.

Algumas características dos estafilococos são responsáveis por sua patogenicidade, que apresenta várias formas. Eles crescem comparativamente bem sob condições de pressão osmótica elevada e baixa umidade, o que explica parcialmente porque podem crescer e sobreviver nas secreções nasais (muitos de nós carregam as bactérias no nariz) e na pele. Isso também explica como *S. aureus* pode crescer em alguns alimentos com alta pressão osmótica (como presunto e outras carnes curtidas) ou em alimentos com baixa umidade, que tendem a inibir o crescimento de outros organismos. O pigmento amarelo provavelmente confere alguma proteção para os efeitos antimicrobianos do sol.

S. aureus produz muitas toxinas que contribuem para a patogenicidade da bactéria, aumentando sua capacidade de invadir o corpo e danificar os tecidos. A infecção de feridas cirúrgicas por *S. aureus* é um problema comum em hospitais, e sua capacidade de desenvolver rapidamente uma resistência contra antibióticos, como a penicilina, o torna particularmente perigoso aos pacientes em ambientes hospitalares. (Ver quadro no Capítulo 14, p. 411.) *S. aureus* produz a toxina responsável pela síndrome do choque tóxico, uma infecção grave caracterizada por febre alta, vômitos e, às vezes, morte. *S. aureus* também produz uma **enterotoxina** que causa vômito e náuseas quando ingerida; ela é uma das causas mais comuns de intoxicação alimentar (página 713).

Lactobacillales

Diversos gêneros importantes são encontrados na ordem Lactobacillales. O gênero *Lactobacillus* é um representante das bactérias produtoras de ácido láctico e industrialmente importantes. A maioria não tem um sistema de citocromo e não é capaz de utilizar o oxigênio como aceptor de elétrons. Contudo, diferentemente da maioria dos anaeróbios obrigatórios, elas

Figura 11.22 ***Staphylococcus aureus.*** Observe os agregados em forma de cacho de uva desses cocos gram-positivos.

P Qual é a vantagem ecológica de um pigmento?

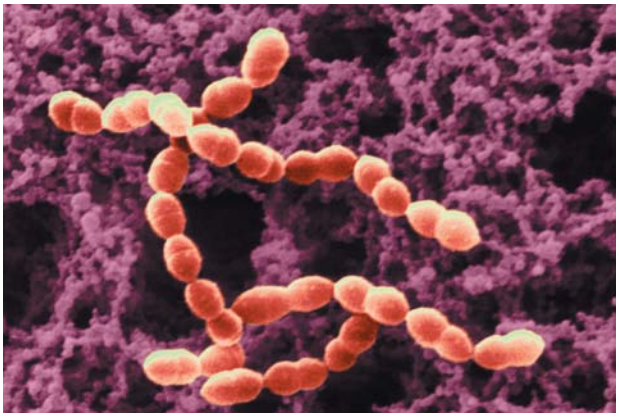


Figura 11.23 ***Streptococcus.*** Observe as cadeias de células características da maioria dos estreptococos. Muitas das células esféricas estão se dividindo e têm uma forma quase oval – principalmente quando vistas ao microscópio óptico, que tem um aumento menor do que essa micrografia eletrônica.

P Como o arranjo dos *Streptococcus* difere daquele dos *Staphylococcus*?

são aerotolerantes e capazes de crescer na presença de oxigênio. Em comparação com os micróbios que utilizam oxigênio, essas bactérias crescem pouco. Todavia, a produção de ácido láctico a partir de carboidratos simples inibe o crescimento de organismos competidores e permite que eles cresçam de maneira competitiva apesar de sua ineficiência metabólica. O gênero *Streptococcus* compartilha características metabólicas com o gênero *Lactobacillus*. Existem diversas espécies importantes industrialmente, mas os estreptococos são mais conhecidos por sua patogenicidade. Os gêneros *Enterococcus* e *Listeria* são metabolicamente mais convencionais. Ambos são anaeróbios facultativos, e diversas espécies são patógenos importantes.

Lactobacillus Em seres humanos, as bactérias do gênero *Lactobacillus* estão localizadas na vagina, no trato intestinal e na cavidade oral. Os lactobacilos são utilizados comercialmente na produção de chucrute, picles, leitelho e iogurte. Em geral, uma sucessão de lactobacilos, cada um mais tolerante a ácidos que seu predecessor, participa nas fermentações do ácido láctico.

Streptococcus Os membros do gênero *Streptococcus* são bactérias gram-positivas esféricas que comumente aparecem em cadeias (**Figura 11.23**). São um grupo complexo do ponto de vista taxonômico, provavelmente responsável por mais infecções e causando uma variedade maior de doenças do que qualquer outro grupo de bactérias.

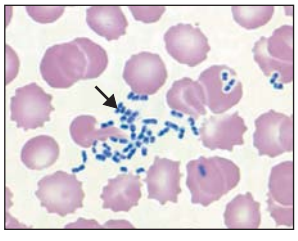
Os estreptococos patogênicos produzem várias substâncias extracelulares que contribuem para sua patogenicidade. Entre elas estão os produtos que destroem as células fagocíticas que os ingerem. As enzimas produzidas por alguns estreptococos disseminam infecções ao digerirem o tecido conectivo do hospedeiro, o que também pode resultar em uma destruição tecidual extensiva. (Ver a discussão sobre fasceíte necrosante na p. 585.) Além disso, as enzimas bacterianas digerem a fibrina (uma proteína filiforme) dos coágulos sanguíneos, permitindo que as infecções se disseminem a partir do local da lesão.

Algumas espécies de estreptococos não patogênicos são importantes na produção de laticínios (ver Capítulo 28, p. 799).

Estreptococos beta-hemolíticos Uma base eficiente para a classificação de alguns estreptococos é a aparência de suas colônias quando crescem em ágar-sangue. As espécies *beta-hemolíticas* produzem uma hemolisina que forma uma zona clara de hemólise no ágar-sangue (ver Figura 6.9, p. 161). Este grupo inclui o principal patógeno dos estreptococos, *Streptococcus pyogenes*, também conhecido como estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. O grupo A representa um componente de um grupo antigênico (A até G) dentro dos estreptococos hemolíticos. Entre as doenças causadas por *S. pyogenes* (p. 678) estão a febre escarlatina, a faringite (dor de garganta), erisipela, impetigo e a febre reumática. O fator de virulência mais importante é a proteína M da superfície bacteriana (ver Figura 21.6, página 585) com a qual as bactérias evitam a fagocitose. Outro membro dos estreptococos beta-hemolíticos é o *Streptococcus agalactiae*, que se encontra no grupo beta-hemolítico B. Essa é a única espécie que apresenta o antígeno do grupo B e é a causa de uma importante doença de recém-nascidos, a septicemia neonatal (p. 640).

Caso clínico

Duas espécies de bactérias que podem causar meningite bacteriana são *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Então, o Dr. Walker solicita que o laboratório realize uma coloração de Gram do LCS e do sangue venoso de Mercy. A seguir encontra-se a coloração de Gram do sangue venoso de Mercy.



O que você pode observar que modificaria a sua lista de possíveis causas?

Estreptococos não beta-hemolíticos Certos estreptococos não são beta-hemolíticos, mas quando crescem em ágar-sangue, suas colônias são circundadas por uma cor esverdeada característica. Estes são os estreptococos *alfa-hemolíticos*. A cor esverdeada representa uma destruição parcial das hemácias, causada essencialmente pela ação do peróxido de hidrogênio produzido pelas bactérias, e aparece somente quando as bactérias são cultivadas na presença de oxigênio. O patógeno mais importante desse grupo é o *Streptococcus pneumoniae,* a causa da pneumonia pneumocócica (p. 689). Também estão incluídas nos estreptococos alfa-hemolíticos as espécies chamadas de *Streptococcus viridans*. Contudo, nem todas as espécies formam a cor esverdeada alfa-hemolítica (*virescent* = verde), portanto este não é um nome satisfatório para o grupo. Provavelmente, o patógeno mais importante do grupo seja o *Streptococcus mutans*, a principal causa das cáries dentárias (p. 709).

Enterococcus Os enterococos são adaptados a áreas do corpo ricas em nutrientes, mas pobres em oxigênio, como o trato gastrintestinal, a vagina e a cavidade oral. Também são encontrados em grandes quantidades nas fezes humanas. Como são microrganismos relativamente resistentes, eles persistem como contaminantes em ambientes hospitalares, mãos, jogos de cama e até nos gases fecais. Recentemente, eles se tornaram a principal causa de infecções nosocomiais, especialmente por sua alta resistência à maioria dos antibióticos. Duas espécies, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, são responsáveis por grande parte das infecções de feridas cirúrgicas e do trato urinário. Em cenários médicos, eles frequentemente entram na corrente sanguínea através de procedimentos invasivos, como os catéteres de longa duração.

Listeria A espécie patogênica do gênero *Listeria, Listeria monocytogenes*, é capaz de contaminar alimentos, os laticínios. Duas características importantes de *L. monocytogenes* incluem a sua sobrevivência no interior de células fagocíticas e a sua capacidade de crescer em temperaturas de refrigeração. Se infecta uma mulher grávida, o organismo causa risco de parto natimorto ou danos graves para o feto.

Mycoplasmatales

Os micoplasmas são altamente pleomórficos, uma vez que não possuem parede celular (**Figura 11.24**) e podem produzir filamentos que se assemelham a fungos, de onde vem a origem do nome (*mykes* = fungo, e *plasma* = formados).

As células do gênero *Mycoplasma* são muito pequenas, variando de 0,1 a 0,25 µm, com um volume celular que representa em torno de apenas 5% do volume de um bacilo típico. Como seu tamanho e plasticidade permitem que passem pelos filtros que retêm bactérias comuns, os organismos foram inicialmente considerados como vírus. Os micoplasmas podem representar os menores organismos autorreplicativos capazes de viver como células livres. Uma espécie tem somente 517 genes; o mínimo necessário é estimado entre 265 e 350. Estudos do seu DNA sugerem que eles são geneticamente relacionados ao grupo bacteriano gram-positivo que inclui os gêneros *Bacillus, Streptococcus* e *Lactobacillus,* mas teriam perdido gradualmente o seu material genético. O termo *evolução degenerativa* tem sido utilizado para descrever esse processo.

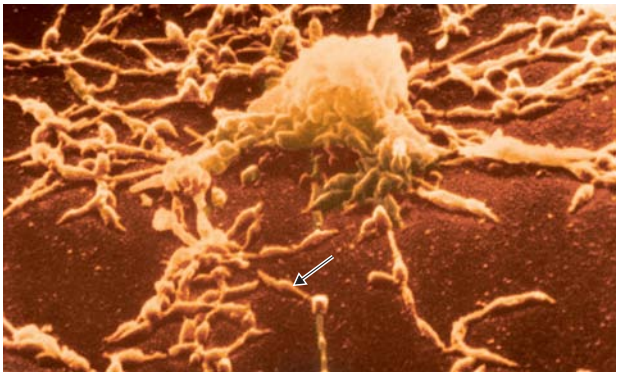


Figura 11.24 ***Mycoplasma pneumoniae*.** Esta micrografia mostra o crescimento filamentoso de *M. pneumoniae*. Essa bactéria não possui uma parede celular; a membrana celular é a camada mais externa. As células são tão pequenas que não podem ser observadas por microscopia óptica. As células individuais (seta) possuem extensões em cada extremidade que provavelmente auxiliam na motilidade por deslizamento e na sua adesão às células hospedeiras. Eles dependem de seu hospedeiro para a sobrevivência e não podem sobreviver como organismos de vida livre.

P Como a estrutura celular dos micoplasmas pode ser responsável pelo seu pleomorfismo?

O pátogeno humano mais importante entre os micoplasmas é *M. pneumoniae*, a causa de uma forma comum de pneumonia branda.

Os micoplasmas podem ser cultivados em meios artificiais que fornecem esteróis (se necessário) e outros requerimentos nutricionais ou físicos especiais. As colônias têm menos de 1 mm de diâmetro e uma aparência característica de "ovo frito" quando vistas sob aumento (ver Figura 24.13, p. 692). Para muitas finalidades, os métodos de cultura de células são frequentemente mais satisfatórios. De fato, os micoplasmas crescem com tanta facilidade por esse método que se tornam um problema frequente de contaminação em culturas celulares de laboratórios.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A qual gênero os *Enterococcus* estão mais intimamente relacionados: *Staphylococcus* ou *Lactobacillus*? **11-9**

Actinobacteria (bactérias gram-positivas com alto índice de G + C)

As bactérias gram-positivas com alto índice de G + C estão incluídas no filo Actinobacteria. Muitas bactérias nesse filo são altamente pleomórficas em sua morfologia; os gêneros *Corynebacterium* e *Gardnerella,* por exemplo, e diversos gêneros, como *Streptomyces,* crescem somente como filamentos extensos, frequentemente ramificados. Vários gêneros, patogê-

nicos importantes são encontrados em Actinobacteria, como as espécies de *Mycobacterium* que causam a tuberculose e a hanseníase. Os gêneros *Streptomyces*, *Frankia*, *Actinomyces* e *Nocardia* são muitas vezes denominados informalmente de actinomicetos (do grego, *actino* = raio), uma vez que apresentam uma forma de crescimento radial, ou semelhante a uma estrela, devido a seus filamentos geralmente ramificados. Em superfície, sua morfologia se assemelha à dos fungos filamentosos; contudo, os actinomicetos são procariotos, e seus filamentos têm um diâmetro bem inferior ao dos bolores eucarióticos. Alguns actinomicetes assemelham-se mais aos bolores, pois possuem esporos assexuados carregados externamente e que são utilizados para a reprodução. As bactérias filamentosas, como os fungos filamentosos, são habitantes muito comuns do solo, onde o modo de crescimento filamentoso tem vantagens. Os organismos filamentosos podem criar pontes em espaços sem água entre as partículas de solo para se deslocar até novos sítios nutricionais. Essa morfologia também proporciona ao organismo uma relação superfície/volume muito maior e aumenta a sua capacidade de absorver nutrientes no ambiente altamente competitivo do solo.

Mycobacterium

As micobactérias são bastonetes aeróbios, não formadores de endósporos. O nome *myco*, que significa semelhante a fungo, originou-se de sua exibição ocasional de um crescimento filamentoso (ver Figura 24.7, p. 684). Muitas das características das micobactérias, como a coloração acidorresistente, a resistência a fármacos e a patogenicidade, são relacionadas a sua parede celular distinta, que é estruturalmente similar à das bactérias gram-negativas (ver Figura 4.13c, p. 82). Contudo, nas micobactérias a camada mais externa de lipopolissacarídeos é trocada pelos ácidos micólicos, que formam uma camada serosa e resistente à água. Isso torna as bactérias resistentes a estresses, como o ressecamento. Além disso, poucos fármacos antimicrobianos são capazes de entrar na célula. (Ver quadro no Capítulo 7, p. 193). Os nutrientes entram na célula muito lentamente através dessa membrana, o que contribui para a taxa lenta de crescimento das micobactérias; algumas vezes demora semanas até que as colônias se tornem visíveis. As micobactérias incluem os patógenos importantes *Mycobacterium tuberculosis*, que causa a tuberculose (página 684), e *M. leprae*, que causa a hanseníase (p. 617).

As micobactérias geralmente são separadas em dois grupos: (1) as de crescimento lento, como *M. tuberculosis,* e (2) as de crescimento rápido, que formam colônias visíveis em meio apropriado dentro de 7 dias. As micobactérias de crescimento lento são mais prováveis de serem patogênicas para os seres humanos. O grupo de crescimento rápido também contém vários patógenos humanos ocasionais e não tuberculosos, que infectam mais comumente ferimentos. Contudo, estas micobactérias são encontradas com mais frequência como micróbios não patogênicos do solo e da água.

Corynebacterium

As corinebactérias (*coryne* = forma de clava) tendem a ser pleomórficas e sua morfologia muitas vezes varia com a idade das células. A espécie mais conhecida é *Corynebacterium diphtheriae*, o agente causador da difteria (p. 678).

Propionibacterium

O nome do gênero *Propionibacterium* é derivado da capacidade do organismo de formar ácido propiônico; algumas espécies são importantes na fermentação do queijo suíço. *Propionibacterium acnes* é uma bactéria comumente encontrada na pele humana, sendo considerada a principal causa bacteriana de acne.

Gardnerella

Gardnerella vaginalis é uma bactéria que causa uma das formas mais comuns de vaginite (p. 761). Sempre existiu certa dificuldade em definir a posição taxonômica dessa espécie, que é gram-variável e que exibe uma morfologia altamente pleomórfica.

Frankia

O gênero *Frankia* induz a formação de nódulos fixadores de nitrogênio em raízes de amieiros, da mesma forma que as rizóbias formam nódulos nas raízes de leguminosas (ver Figura 27.4, p. 777).

Streptomyces

O gênero *Streptomyces* é o actinomiceto mais conhecido e é uma das bactérias mais comumente isoladas do solo (**Figura 11.25**). Os esporos reprodutivos assexuados de *Streptomyces* são formados na ponta dos filamentos aéreos. Se cada esporo

Caso clínico

A coloração de Gram do sangue venoso de Mercy mostrou cocos gram-positivos entre as hemácias. Para identificar a espécie de bactéria que estava causando a meningite de Mercy, o laboratório realiza uma cultura dos cocos em ágar-sangue. Ver resultados abaixo.

Com base nesta nova informação, qual bactéria é a responsável pela meningite de Mercy? (Dica: ver a Figura 6.9, p. 161.)

291 310 312 313 314

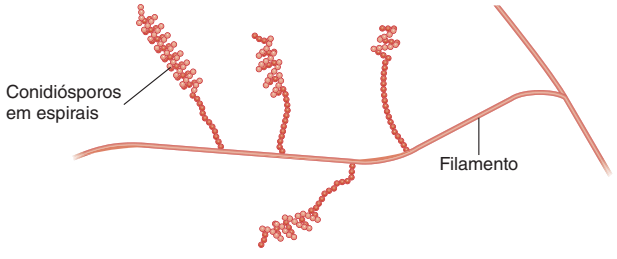
alcançar um substrato adequado, é capaz de germinar, produzindo, assim, uma nova colônia. Esses organismos são estritamente aeróbicos. Eles, com frequência, produzem enzimas extracelulares que permitem a utilização de proteínas, polissacarídeos (como o amido e a celulose) e muitos outros materiais orgânicos encontrados no solo. Os *Streptomyces* caracteristicamente produzem um composto gasoso, chamado de *geosmina*, que confere ao solo úmido o seu típico odor de mofo. As espécies de *Streptomyces* são importantes porque produzem a maioria dos antibióticos comerciais (ver a Tabela 20.1, p. 550). Isso levou a um estudo intensivo do gênero – existem cerca de 500 espécies descritas.

Actinomyces

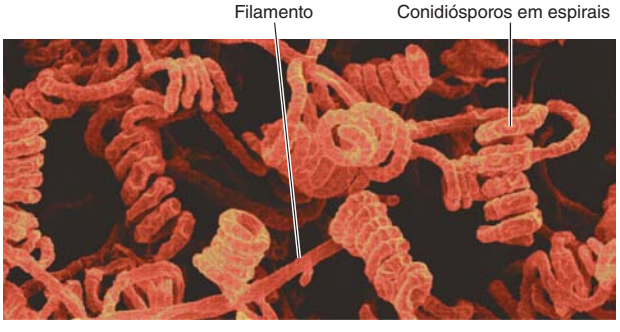
O gênero *Actinomyces* consiste em anaeróbios facultativos que são encontrados na boca e na garganta de seres humanos e animais. Eles ocasionalmente formam filamentos que podem se fragmentar (**Figura 11.26**). Uma espécie, *Actinomyces israelii*, causa a actinomicose, doença que causa a destruição de tecidos, geralmente afetando a cabeça, o pescoço e os pulmões.

Nocardia

O gênero *Nocardia* assemelha-se morfologicamente aos *Actinomyces;* entretanto, essas bactérias são aeróbias. Para se reproduzirem, elas formam filamentos rudimentares que se fragmentam em bastonetes curtos. A estrutura de sua parede celular lembra a das micobactérias; portanto, elas frequentemente são acidorresistentes. Espécies de *Nocardia* são comuns no solo. Algumas espécies, como a *Nocardia asteroides*, ocasionalmente causam uma infecção pulmonar crônica, de difícil tratamento. *N. asteroides* também é um dos agentes causadores do micetoma, uma infecção localizada destrutiva nos pés e nas mãos.



(a) Desenho de um estreptomiceto típico, mostrando o seu crescimento filamentoso e ramificado, com conidiósporos assexuados reprodutivos na ponta dos filamentos.



(b) Espirais de conidiósporos sustentados pelos filamentos do estreptomiceto.

Figura 11.25 ***Streptomyces.***

P Por que os *Streptomyces* não são classificados como fungos?

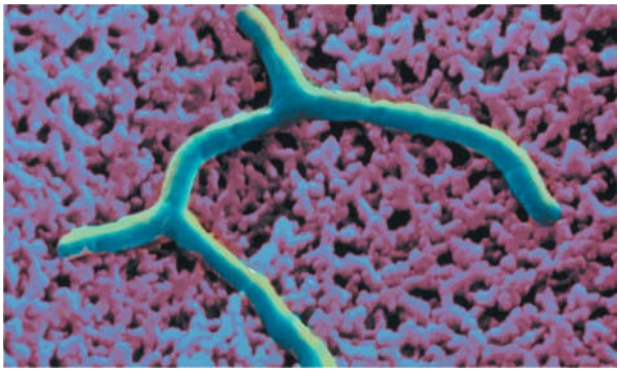


Figura 11.26 ***Actinomyces.*** Observe a morfologia em filamentos ramificados.

P Por que essas bactérias não são classificadas como fungos?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual grupo de bactérias produz a maioria dos antibióticos de importância comercial? **11-10**

Caso clínico

Os resultados da cultura em ágar-sangue e a coloração de Gram mostraram a presença de estreptococos beta-hemolíticos. O Dr. Walker solicita ao laboratório uma tipagem de Lancefield (ver Capítulo 1, p. 12) da cultura de sangue para identificar qual a espécie de *Streptococcus* está causando a meningite de Mercy. Os resultados confirmaram a presença do antígeno de Lancefield do grupo B, verificando, assim, o diagnóstico da infecção por *Streptococcus* do grupo B (SGB), ou *S. agalactiae*. Embora a mãe de Mercy tenha apresentado resultados negativos para SGB na gravidez, o Dr. Walker solicita que ela seja novamente testada. Desta vez, os resultados foram positivos.

O que é SGB?

Domínio Archaea

No final da década de 1970, um tipo distinto de célula procariótica foi descoberto. O mais impressionante é que as paredes celulares desses procariotos não continham o peptideoglicano comum à maioria das bactérias. Logo, ficou claro que também compartilhavam muitas sequências de rRNA, e que essas sequências eram diferentes daquelas do Domínio Bacteria e dos organismos eucarióticos. Essas diferenças eram tão significativas que esses organismos, hoje, constituem um novo agrupamento taxonômico, o Domínio Archaea.

Diversidade dentro de Archaea

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

11-11 Nomear um hábitat para cada grupo de arqueias.

Este grupo excepcionalmente interessante de procariotos é altamente diverso. A maioria das arqueias apresenta uma morfologia convencional, isto é, bastonetes, cocos e espirais, mas alguns possuem uma morfologia bastante incomum, como ilustrado na **Figura 11.27**. Alguns são gram-positivos, outros gram-negativos; alguns podem se dividir por fissão binária, outros por fragmentação ou brotamento; alguns não possuem parede celular. Os membros cultiváveis das arqueias podem ser colocados em cinco grupos fisiológicos ou nutricionais.

Fisiologicamente, as arqueias são encontradas em condições ambientais extremas. Os **extremófilos**, como são conhecidos, incluem os halófilos, termófilos e acidófilos (ver "A vida no extremo" na p. 153). Não existem arqueias patogênicas conhecidas.

Os halófilos sobrevivem em concentrações de sal superiores a 25%, como as encontradas no Great Salt Lake e em lagoas de evaporação solar. Exemplos desses organismos são encontrados no gênero *Halobacterium*, e alguns deles podem até mesmo requerer concentrações de sal para o seu crescimento. As temperaturas ótimas de crescimento das arqueias termófilas extremas é de 80°C ou mais. O recorde atual de temperatura alta de crescimento é de 121°C, estabelecido por arqueias crescendo próximo a fontes hidrotermais, a 2.000 metros nas profundezas no oceano. Arqueias acidófilas podem ser encontradas crescendo em valores de pH abaixo de 0 e, frequentemente, em temperaturas elevadas também. Um exemplo é o gênero *Sulfolobus*, cujo pH ótimo é de cerca de 2 e a temperatura ótima é superior à 70°C.

Nutricionalmente, o oceano contém inúmeras arqueias *nitrificantes*, que oxidam amônia para obter energia. Algumas também podem ser encontradas no solo. Os metanógenos são arqueias anaeróbias estritas que produzem metano como produto final, pela combinação do hidrogênio (H_2) com o dióxido de carbono (CO_2). Não são conhecidos metanógenos bacterianos. Essas arqueias são de considerável importância econômica quando são utilizadas em tratamentos de esgoto (ver discussão sobre digestão de lodo, no Capítulo 27, pp. 787-788). Os metanógenos também fazem parte da microbiota do colo, da vagina e da boca de seres humanos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais tipos de arqueias poderiam habitar uma lagoa de evaporação solar? **11-11**

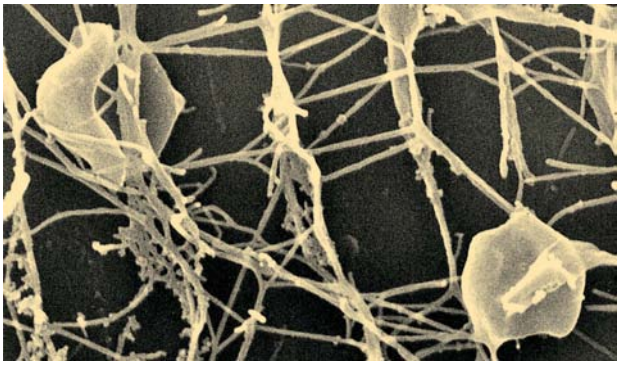


Figura 11.27 ***Archaea.*** *Pyrodictium abyssi*, membro incomum das arqueias, encontrado crescendo em sedimentos oceânicos profundos em uma temperatura de 110°C. As células são em forma de disco com uma rede de túbulos (cânulas). A maioria das arqueias é bastante convencional em sua morfologia.

P Os termos incluídos no nome, *pyro* e *abyssi*, sugerem uma base para a denominação desta bactéria?

Resolução caso clínico

Os SGB são frequentemente parte da microbiota intestinal ou urogenital normal, porém podem causar doenças em sujeitos imunocomprometidos. Os SGB emergiram como uma das principais causas de septicemia bacteriana neonatal, na década de 1970, e são a principal causa de morbidade neonatal nos Estados Unidos. A bactéria, um colonizador comum do trato genital materno, pode infectar o feto durante a gestação, causando a morte fetal. Os SGB também podem ser adquiridos pelo feto durante a passagem pelo canal do parto. A prevenção inclui a triagem de todas as mulheres grávidas para SGB entre a 35ª e a 37ª semanas de gestação e a administração de antibióticos às mães no momento do parto. Embora a mãe de Mercy tenha apresentado resultados negativos durante a gravidez, os seus resultados foram um caso raro de falso negativo. Mercy recebe antibióticos intravenosos e permanece no hospital por 10 dias até o desaparecimento da infecção. Ela recebe alta após 2 semanas e atualmente é uma garota saudável de 2 meses de idade.

Diversidade microbiana

A Terra fornece um número infinito de nichos ambientais, e novas formas de vida têm evoluído para preenchê-los. Muitos dos microrganismos que existem nesses nichos não podem ser cultivados por métodos convencionais em meios de crescimento clássicos e por isso são desconhecidos. Nos últimos anos, contudo, os métodos de isolamento e identificação tornaram-se muito mais sofisticados, e os micróbios que preenchem esses nichos estão sendo identificados – muitos sem a necessidade de cultivo. Para exemplo, ver *Pelagibacter*, na página 292. De particular interesse são as bactérias que contradizem os limites teóricos de tamanho dos procariotos.

ASM: os microrganismos são ubíquos e vivem em ecossistemas diversos e dinâmicos. Como a verdadeira diversidade da vida microbiana é em grande parte desconhecida, seus efeitos e potenciais benefícios ainda não foram completamente explorados.

Descobertas que ilustram a extensão da diversidade

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

11-12 Listar dois fatores que contribuem para o limite de nosso conhecimento sobre a diversidade microbiana.

No início deste capítulo, descrevemos a bactéria gigante *Epulopiscium*. Em 1999, outra bactéria gigante ainda maior foi descoberta em sedimentos de 100 metros de profundidade, nas águas costeiras da Namíbia, na costa sudeste da África. Chamada de *Thiomargarita namibiensis*, que significa "pérola sulfurosa da Namíbia", esses organismos esféricos, classificados com as gamaproteobactérias, apresentam diâmetro de 750 µm (**Figura 11.28**). Essa medida é um pouco maior do que um ponto no final desta frase.

Como mencionamos, um fator que limita o tamanho das células procarióticas é o fato de os nutrientes precisarem entrar no citoplasma por difusão simples. *T. namibiensis* minimiza esse problema por se parecer com um balão cheio de fluido; o vacúolo em seu interior é cercado por uma camada externa relativamente fina de citoplasma. Esse citoplasma é igual em volume ao da maioria dos procariotos. Sua fonte de energia é essencialmente o sulfeto de hidrogênio, que é abundante nos sedimentos onde o organismo normalmente é encontrado, e o nitrato, que deve ser extraído intermitentemente das águas do mar ricas em nitrato, quando tempestades agitam os sedimentos soltos. O vacúolo interno da célula, que representa em torno de 98% do volume da bactéria, serve como espaço de armazenamento para o nitrato entre os reabastecimentos do estoque. A energia celular é derivada da oxidação do sulfeto de hidrogênio; o nitrato, embora seja uma fonte de nitrogênio nutricional, serve principalmente como um aceptor de elétrons na ausência de oxigênio.

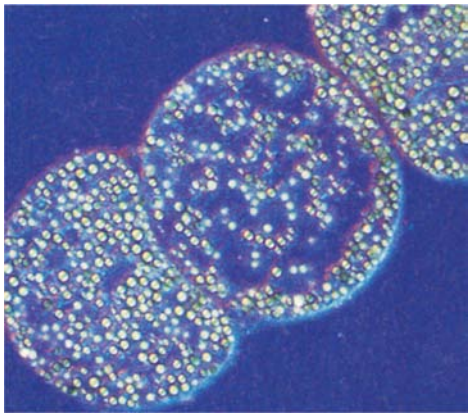


Figura 11.28 ***Thiomargarita namibiensis.*** A *Thiomargarita namibiensis* extrai sua energia de compostos reduzidos do enxofre, como o sulfeto de hidrogênio.

P Uma bactéria desse tamanho seria teoricamente possível se o seu interior fosse de citoplasma, em vez de um vacúolo preenchido com fluido?

A descoberta dessas bactérias singularmente gigantes levantou a seguinte questão: qual o tamanho que uma célula procariótica pode atingir e ainda conseguir absorver nutrientes. No outro extremo, existe um limite inferior para o tamanho dos microrganismos – especialmente seus genomas? Existem relatos de bactérias tão pequenas quanto 0,02 a 0,08 µm (nanobactérias), encontradas em formações rochosas profundas e até mesmo em meteoritos. A maioria dos microbiologistas acredita que elas sejam partículas inanimadas que se cristalizaram a partir dos minerais, e sugere o nome de **nanons**. Considerações teóricas foram utilizadas para se calcular que uma célula com um metabolismo significativo apresentaria um diâmetro de cerca de pelo menos 0,1 µm. Determinadas bactérias possuem genomas extraordinariamente pequenos. Por exemplo, *Carsonella ruddii* é uma bactéria que vive em *relação simbiótica* com seu inseto hospedeiro, psilídeo que se alimenta de seiva (piolho-de-planta) e requer uma capacidade genética menor do que o necessário a um micróbio de vida livre. Ela tem apenas 182 genes, o que é próximo dos 151 genes calculados teoricamente como o mínimo necessário, mesmo para um microrganismo vivendo em simbiose. (Comparar com os requerimentos genéticos mínimos dos micoplasmas de *vida livre*, na p. 311.) *C. ruddii* não é completamente parasito em suas relações com o inseto, mas fornece ao hospedeiro alguns aminoácidos essenciais. Está, portanto, provavelmente em um processo evolutivo de transformação em uma organela, como as mitocôndrias das células de mamíferos (ver p. 268).

Até o momento, os microbiologistas descreveram em torno de 5 mil espécies bacterianas, das quais cerca de 3 mil são listadas no *Bergey's Manual*. O número real pode ser de milhões.

Muitas bactérias no solo ou na água, ou de outro lugar na natureza, não podem ser cultivadas com os meios e as condições normalmente utilizados para o crescimento bacteriano. Além disso, algumas bactérias são parte de cadeias alimentares complexas e somente podem crescer na presença de outros microrganismos que fornecem os requerimentos nutricionais específicos. Recentemente, pesquisadores utilizaram a reação em cadeia da polimerase (PCR) para produzir milhões de cópias de genes encontrados ao acaso em amostras de solo. Por comparação dos genes encontrados em várias repetições desse processo, os pesquisadores podem estimar as diferentes espécies bacterianas nas amostras. Uma pesquisa indica que um único grama de solo pode conter 10 mil ou mais tipos bacterianos – cerca de duas vezes mais do que tem sido descrito.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como você pode detectar a presença de uma bactéria que não pode ser cultivada? **11-12**

Resumo para estudo

Introdução (p. 290)

1. O *Bergey's Manual* classifica as bactérias em táxons com base nas sequências de rRNA.
2. O *Bergey's Manual* lista características de identificação, como coloração de Gram, morfologia celular, requerimentos de oxigênio e propriedades nutricionais.

Os grupos procarióticos (pp. 291-292)

1. Os organismos procarióticos são classificados em dois domínios: Archaea e Bacteria.

Domínio Bacteria (p. 292)

1. As bactérias são essenciais para a vida na Terra.

Bactérias gram-negativas (pp. 292-307)

Proteobactérias (p. 292-302)

1. Os membros do filo ***Proteobacteria*** são gram-negativos.
2. As alfaproteobactérias incluem bactérias fixadoras de nitrogênio, quimioautotróficas e quimio-heterotróficas.
3. As betaproteobactérias incluem quimioautotróficas e quimio-heterotróficas.
4. Pseudomonales, Legionellales, Vibrionales, Enterobacteriales e Pasteurellales são classificadas como gamaproteobactérias.
5. *Bdellovibrio* e *Myxococcus* são deltaproteobactérias predadoras de outras bactérias.
6. As epsilonproteobactérias incluem *Campylobacter* e *Helicobacter*.

Bactérias gram-negativas não proteobactérias (pp. 302-307)

7. As cianobactérias são autotróficas que utilizam a energia luminosa e do CO_2 e produzem O_2.
8. Bactérias fotossintéticas púrpuras e verdes são fotoautotróficas que utilizam energia luminosa e CO_2 e não produzem O_2.
9. *Deinococcus* e *Thermus* são resistentes a extremos ambientais.
10. Planctomycetes, Chlamydiae, Spirochetes, Bacteroidetes e Fusobacteria são filos de bactérias quimio-heterotróficas gram-negativas.

Bactérias gram-positivas (pp. 307-314)

1. No *Bergey's Manual,* as bactérias gram-positivas são divididas naquelas que apresentam um baixo índice de G + C e naquelas que apresentam um alto índice de G + C.
2. As bactérias com índice de G + C baixo incluem bactérias comuns do solo, bactérias do ácido láctico e diversos patógenos humanos.
3. As bactérias gram-positivas com alto índice de G + C incluem as micobactérias, as corinebactérias e os actinomicetos.

Domínio Archaea (p. 314)

1. Os halófilos extremos, termófilos extremos e metanógenos estão incluídos entre as arqueias.

Diversidade microbiana (pp. 315-316)

1. Poucos microrganismos do número total dos diferentes procariotos foram isolados e identificados.
2. A PCR pode ser utilizada para revelar a presença de bactérias que não podem ser cultivadas em laboratório.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão, no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Os itens a seguir podem ser utilizados para identificar bactérias importantes. Preencha o espaço fornecido com um gênero representativo.

Nome do gênero representativo

I. Gram-positivas
- **A.** Bastonete formador de endósporo
  - **1.** Anaeróbio obrigatório (a) _____
  - **2.** Anaeróbio não obrigatório (b) _____
- **B.** Não formador de endósporo
  - **1.** As células são bastonetes
    - **a.** Produzem conidiósporos (c) _____
    - **b.** Acidorresistentes (d) _____

2. As células são cocos
a. Não possuem sistema de citocromos (e) _____
b. Utilizam a respiração aeróbia (f) _____

II. Gram-negativas
A. Células são helicoidais ou curvas
1. Presença de filamento axial (g) _____
2. Ausência de filamento axial (h) _____
B. As células são bastonetes
1. Aeróbios, não fermentadores (i) _____
2. Anaeróbios facultativos (j) _____

III. Não têm paredes celulares (k) _____

IV. Parasitos intracelulares obrigatórios
A. Transmissíveis por carrapatos (l) _____
B. Corpos reticulados nas células hospedeiras (m) _____

2. Compare e diferencie cada um dos seguintes pares.
a. Cianobactérias e algas.
b. Actinomicetos e fungos.
c. *Bacillus* e *Lactobacillus.*
d. *Pseudomonas* e *Escherichia.*
e. *Leptospira* e *Spirillum.*
f. *Escherichia* e *Bacteroides.*
g. *Rickettsia* e *Chlamydia.*
h. *Mycobacterium* e *Mycoplasma.*

3. DESENHE Desenhe uma chave para diferenciar as seguintes bactérias: cianobactérias, *Cytophaga, Desulfovibrio, Frankia, Hyphomicrobium,* metanógenos, mixobactérias, *Nitrobacter,* bactérias púrpura, *Sphaerotilus* e *Sulfolobus*.

4. NOMEIE Estes organismos são importantes no tratamento do esgoto e podem produzir um combustível utilizado para aquecimento doméstico e para a geração de eletricidade.

Múltipla escolha

1. Se você corasse por Gram as bactérias que vivem no intestino humano, você esperaria encontrar principalmente:
a. cocos gram-positivos.
b. bastonetes gram-negativos.
c. bastonetes gram-positivos, formadores de endósporos.
d. bactérias gram-negativas, fixadoras de nitrogênio.
e. todas as alternativas.

2. Qual das seguintes alternativas *não* deve estar com as demais?
a. *Enterobacteriales.*
b. *Lactobacillales.*
c. *Legionellales.*
d. *Pasteurellales.*
e. *Vibrionales.*

3. As bactérias patogênicas podem ser:
a. móveis.
b. bastonetes.
c. cocos.
d. anaeróbias.
e. todas as alternativas.

4. Qual das seguintes alternativas é um parasito intracelular?
a. *Rickettsia.*
b. *Mycobacterium.*
c. *Bacillus.*
d. *Staphylococcus.*
e. *Streptococcus.*

5. Qual dos seguintes termos é o mais específico?
a. Bacilos.
b. *Bacillus.*
c. Gram-positivo.
d. Bastonetes e cocos formadores de endósporos.
e. Anaeróbios.

6. Qual das seguintes alternativas *não* deve estar com as demais?
a. *Enterococcus.*
b. *Lactobacillus.*
c. *Staphylococcus.*
d. *Streptococcus.*
e. Todas estão agrupadas conjuntamente.

7. Em qual das opções a seguir o par está *incorreto*?
a. Bastonetes gram-positivos anaeróbios formadores de endósporos – *Clostridium*
b. Bastonetes gram-negativos anaeróbios facultativos – *Escherichia*
c. Bastonetes gram-negativos anaeróbios facultativos – *Shigella*
d. Bastonetes gram-positivos pleomórficos – *Corynebacterium*
e. Espiroquetas – *Helicobacter*

8. *Spirillum não* é classificado como espiroqueta, porque as espiroquetas:
a. não causam doenças.
b. possuem filamentos axiais.
c. possuem flagelos.
d. são procariotos.
e. nenhuma das alternativas.

9. Quando a *Legionella* foi inicialmente descoberta, por que ela foi classificada como pseudomônada?
a. Ela é um patógeno.
b. Ela é um bastonete gram-negativo aeróbio.
c. Ela é difícil de ser cultivada.
d. Ela é encontrada na água.
e. Nenhuma das alternativas.

10. As cianobactérias diferem-se das bactérias fototróficas púrpuras e verdes, pois:
a. produzem oxigênio durante a fotossíntese.
b. não necessitam de luz.
c. utilizam o H_2S como doador de elétrons.
d. têm um núcleo envolvido por membrana.
e. todas as alternativas.

Análise

1. A utilização de técnicas independentes de cultivo, como o sequenciamento do rRNA e FISH, têm aumentado a nossa compreensão acerca da diversidade microbiana sem a necessidade de cultura. Os microbiologistas ainda necessitam de investir em tentativas de cultivo de novas espécies? Explique brevemente.

2. Com qual das seguintes alternativas a bactéria fotossintética *Chromatium* está mais intimamente relacionada? Explique a razão em poucas palavras.
a. Cianobactérias.
b. *Chloroflexus.*
c. *Escherichia.*

3. As bactérias são organismos de células únicas que devem absorver seus nutrientes por difusão simples. As dimensões da bactéria *Thiomargarita namibiensis* são centenas de vezes maiores do que aquelas encontradas na maioria das bactérias, sendo muito grandes para que a difusão simples possa acontecer. Como a bactéria resolve esse problema?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Após contato com líquido espinal de um paciente, um técnico de laboratório apresentou febre, náuseas e lesões púrpuras no pescoço e nas extremidades do corpo. Uma cultura do material da garganta mostrou o crescimento de diplococos gram-negativos. Qual é o gênero desta bactéria?
2. Entre 1° de abril e 15 de maio de um determinado ano, 22 crianças em três estados apresentaram diarreia, febre e vômitos. Cada criança havia ganhado filhotes de patos como animais de estimação. Bactérias gram-negativas anaeróbias facultativas foram isoladas das fezes dos pacientes e dos patos; as bactérias foram identificadas como sorovar C2. Qual o gênero dessas bactérias?
3. Uma mulher se queixando de dores abdominais inferiores e com 39°C de febre deu à luz logo depois a uma criança natimorta. As hemoculturas da criança revelaram bastonetes gram-positivos. Durante a gestação, a mulher tinha o hábito de se alimentar com salsichas frias. Qual microrganismo pode estar envolvido?

Na clínica

Como enfermeira(o) do Corpo de Paz (Peace Corps) na África Ocidental, você conheceu uma garotinha de 4 anos de idade que apresentava o estômago particularmente inchado. A mãe da criança mostra a você um verme grande (10 cm) e branco que a menina havia expelido através da tosse. O verme é cilíndrico com extremidades afiladas.

Dica: leia sobre helmintos (pp. 343-351).

12 Eucariotos: fungos, algas, protozoários e helmintos

Mais da metade da população mundial está infectada por patógenos eucariotos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica seis doenças parasitárias entre as 20 principais causas de morte de origem microbiana no mundo. A cada ano, mais de 5 milhões de novos casos de malária, esquistossomose, amebíase, ancilostomose, tripanossomíase africana e parasitoses intestinais são relatados nos países em desenvolvimento. Os patógenos eucariotos emergentes nos países em desenvolvimento incluem *Pneumocystis,* causa de morte de 10% dos pacientes com Aids, e o protozoário *Cryptosporidium,* que causa 10 mil infecções anualmente. A ascaridíase de guaxinins em seres humanos tem sido identificada como doença emergente, e o CDC anunciou que os parasitos transmissíveis pelo sangue, *Plasmodium* sp., *Babesia* sp., *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania* sp., representam uma ameaça à saúde pública nos Estados Unidos. A emergência do patógeno fúngico *Cryptococcus gattii* (ver fotografia) na América do Norte é discutida no Caso clínico.

Neste capítulo, examinaremos os microrganismos eucarióticos que afetam os seres humanos: os fungos, as algas, os protozoários, os helmintos parasitos e os artrópodes que transmitem doenças. (Ver uma comparação das características desses microrganismos na **Figura 12.1**.)

***Cryptococcus gattii*, patógeno fúngico emergente.**

12.1 FIGURA DE BASE Explorando os eucariotos patogênicos

Os **artrópodes** são animais com patas articuladas. Os artrópodes que podem transmitir doenças são importantes na microbiologia e incluem os carrapatos e alguns insetos; mais frequentemente, os membros da família dos mosquitos são os responsáveis pela transmissão de doenças.

Os **helmintos** são animais multicelulares e quimio-heterotróficos. A maioria obtém nutrientes por ingestão com uma boca; alguns conseguem absorver os nutrientes. Os helmintos parasitos comumente têm um ciclo de vida elaborado, incluindo as fases de ovos, larvas e adultos.

animais

Artrópodes

Helmintos

fungos

Os **fungos** fazem parte do reino Fungi. São quimio-heterotróficos e adquirem alimentos por absorção. Com exceção das leveduras, os fungos são multicelulares. A maioria se reproduz através de esporos sexuados e assexuados.

algas

As **algas** pertencem a diversos reinos e podem se reproduzir sexuada ou assexuadamente. São fotoautotróficas e produzem vários pigmentos fotossintéticos diferentes. Obtêm nutrientes por difusão. Algumas são multicelulares, formam colônias, filamentos e até mesmo tecidos. Algumas produzem toxinas.

protozoários

Os **protozoários** pertencem a diversos reinos. A maioria é quimio-heterotrófica, mas alguns são fotoautotróficos. Obtêm nutrientes por absorção ou ingestão. Todos são unicelulares e muitos são móveis. Com frequência, os protozoários parasitos formam cistos resistentes.

CONCEITOS-CHAVE

- Fungos, protozoários e helmintos causam doenças em seres humanos. A maioria dessas doenças é diagnosticada por meio de exames microscópicos. Assim como as bactérias, os fungos são cultivados em meios laboratoriais.
- As infecções causadas por eucariotos são de difícil tratamento, uma vez que os seres humanos possuem células eucarióticas.
- As doenças causadas por algas em seres humanos não são infecciosas; elas são intoxicações, uma vez que os sintomas resultam da ingestão de toxinas das algas.
- Os artrópodes que transmitem doenças infecciosas são chamados de vetores. Estas doenças, como a encefalite do Oeste do Nilo, são mais bem controladas por meio da limitação à exposição ao artrópode.

Fungos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **12-1** Listar as características que definem os fungos.
- **12-2** Diferenciar reprodução assexuada de sexuada e descrever cada um desses processos em fungos.
- **12-3** Listar as características que definem os quatro filos fúngicos.
- **12-4** Identificar dois efeitos benéficos e dois prejudiciais dos fungos.

Das mais de 100 mil espécies conhecidas de fungos, apenas cerca de 200 são patogênicas aos seres humanos e aos animais. Contudo, ao longo dos últimos 10 anos, a incidência de infecções fúngicas importantes tem aumentado. Essas infecções estão ocorrendo em unidades de cuidados da saúde e em indivíduos imunocomprometidos. Além disso, milhares de doenças causadas por fungos afetam plantas economicamente importantes, causando prejuízos de mais de um bilhão de dólares ao ano.

Caso clínico: o melhor amigo do homem

Ethan, programador de computador de 26 anos, está tentando persuadir o seu cão, Waldo, a entrar em sua camionete. Waldo está muito doente, e Ethan o levará a uma clínica veterinária em Bellingham, Washington, para um exame completo. Além de apresentar corrimento nasal, respiração ruidosa, tosse e espirros, Waldo também está perdendo peso e apresenta dificuldades para caminhar. Ethan precisou procurar em toda a propriedade até encontrar Waldo e, após localizá-lo no celeiro, levou-o até o pátio defronte à casa e carregou o labrador de quase 28 quilos na carroceria da camionete, precisando inclusive parar para recuperar o fôlego depois. Na verdade, Ethan não parece estar muito melhor do que Waldo nestes últimos dias! Ethan também vem sofrendo com o que acredita ser algum tipo de virose.

O veterinário examina Waldo e prescreve fluconazol, um antibiótico. Ethan, muito cansado a esta altura, leva Waldo para casa. Os dois se deitam para descansar.

Qual tipo de infecção Waldo pode estar apresentando? Leia mais para descobrir.

321 328 330 331

Os fungos também são benéficos. São importantes na cadeia alimentar, uma vez que decompõem a matéria vegetal morta, reciclando, assim, elementos vitais. As partes duras das plantas, que os animais não conseguem digerir, são decompostas principalmente pelos fungos, através do uso de enzimas extracelulares, como as celulases. Quase todas as plantas dependem de simbioses com fungos, conhecidas como **micorrizas**, que auxiliam as raízes das plantas a absorverem minerais e água do solo (ver Capítulo 27). Os fungos também são valiosos para os animais. Algumas formigas cultivam fungos para quebrar a celulose e a lignina presentes nas plantas, provendo glicose, que as formigas podem, então, digerir. Os seres humanos utilizam os fungos para o consumo (cogumelos) e na produção de alimentos (pão e ácido cítrico) e fármacos (álcool e penicilina).

O estudo dos fungos é chamado de **micologia**. Um patógeno deve ser identificado com precisão, a fim de se inserir um tratamento adequado para uma doença e prevenir a sua disseminação. Primeiro, examinaremos as estruturas que servem de base para a identificação fúngica em um laboratório clínico. Em seguida, exploraremos seus ciclos de vida e suas necessidades nutricionais. Todos os fungos são quimio-heterotróficos, necessitando de componentes orgânicos como fontes de energia e carbono. Os fungos são aeróbios ou anaeróbios facultativos; somente alguns fungos anaeróbios são conhecidos.

A **Tabela 12.1** lista as diferenças básicas entre fungos e bactérias.

Características dos fungos

A identificação de leveduras e bactérias envolve testes bioquímicos. Entretanto, fungos multicelulares são identificados considerando-se sua aparência física, incluindo características da colônia e dos esporos reprodutivos.

Estruturas vegetativas

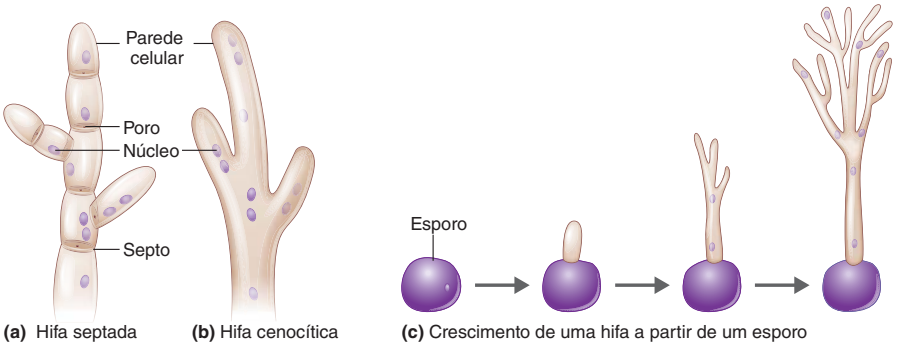
As colônias dos fungos são descritas como estruturas vegetativas porque são compostas de células envolvidas no catabolismo e no crescimento.

Bolores (fungos filamentosos) e fungos carnosos O **talo** (corpo) de um fungo filamentoso ou carnoso consiste em longos filamentos de células conectadas; esses filamentos são chamados de **hifas**. As hifas podem crescer até proporções imensas. Utilizando a técnica de *fingerprinting* de DNA, os cientistas mapearam as hifas de um único fungo em Oregon (um cogumelo), que se estendem por mais de 6,4 quilômetros quadrados.

Na maioria dos bolores, as hifas contêm paredes cruzadas, chamadas de **septos**, que dividem as hifas em unidades semelhantes a células uninucleadas (um núcleo) distintas. Essas hifas são chamadas de **hifas septadas** (**Figura 12.2a**). Em algumas poucas classes de fungos, as hifas não contêm septos e apresentam como células longas e contínuas com muitos núcleos. São denominadas **hifas cenocíticas** (Figura 12.2b). Mesmo nos fungos com hifas septadas, geralmente existem aberturas nos septos que tornam contínuo o citoplasma das

Tabela 12.1 Comparação de características selecionadas de fungos e bactérias

	Fungos	Bactérias
Tipo de célula	Eucariótica	Procariótica
Membrana celular	Esteróis presentes	Esteróis ausentes, exceto em *Mycoplasma*
Parede celular	Glicanos; mananas; quitina (sem peptideoglicano)	Peptideoglicano
Esporos	Esporos reprodutivos sexuados e assexuados	Endósporos (não para reprodução); alguns esporos assexuados reprodutivos
Metabolismo	Limitado a heterotrófico; aeróbio, anaeróbio facultativo	Heterotrófico, autotrófico; aeróbio, anaeróbio facultativo, anaeróbio



(a) Hifa septada (b) Hifa cenocítica (c) Crescimento de uma hifa a partir de um esporo

Figura 12.2 Características das hifas dos fungos. **(a)** As hifas septadas têm paredes cruzadas, ou septos, dividindo a hifa em unidades semelhantes a células. **(b)** As hifas cenocíticas não têm septos. **(c)** As hifas crescem pelo alongamento de suas extremidades.

P O que é uma hifa? E um micélio?

"células" adjacentes; esses fungos também são, na verdade, organismos cenocíticos.

As hifas crescem por alongamento das extremidades (Figura 12.2c). Cada parte de uma hifa é capaz de crescer e, quando um fragmento é quebrado, ele pode alongar-se para formar uma nova hifa. Em laboratório, os fungos geralmente crescem a partir de fragmentos obtidos de um talo do fungo.

A porção de uma hifa que obtém nutrientes é chamada de *hifa vegetativa*; a porção envolvida com a reprodução é a *hifa reprodutiva* ou *aérea*, assim chamada porque se projeta acima da superfície do meio sobre a qual o fungo está crescendo. Muitas vezes, as hifas aéreas sustentam os esporos reprodutivos (**Figura 12.3a**), discutidos posteriormente. Quando as condições ambientais, se tornam favoráveis, as hifas crescem e formam uma massa filamentosa, chamada de **micélio**, visível a olho nu (Figura 12.3b).

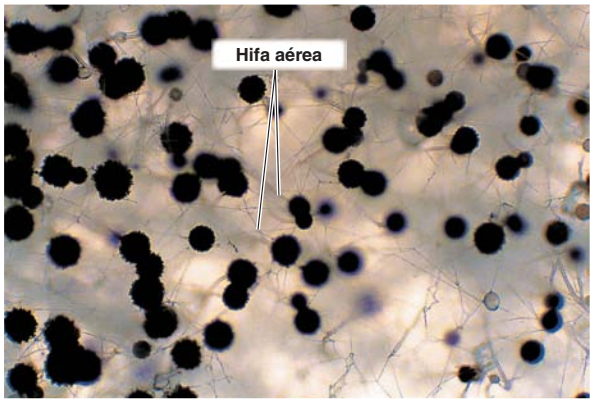
Leveduras As leveduras são fungos unicelulares, não filamentosos, geralmente esféricos ou ovais. Da mesma forma que os fungos filamentosos, as leveduras são amplamente distribuídas na natureza: com frequência, são encontradas na forma de um pó branco cobrindo frutas e folhas. As **leveduras de brotamento**, como *Saccharomyces*, dividem-se de forma desigual.

No brotamento (**Figura 12.4**), a célula parental forma uma protuberância (broto) em sua superfície externa. À medida que o broto se alonga, o núcleo da célula parental divide-se, e um dos núcleos migra para o broto. O material da parede celular é, então, sintetizado entre o broto e a célula parental e, por fim, o broto acaba se separando.

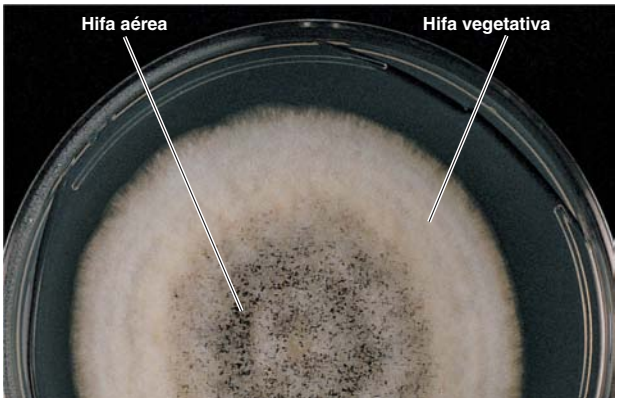
Uma célula de levedura pode produzir mais de 24 células-filhas por brotamento. Algumas leveduras produzem brotos que não se separam uns dos outros; esses brotos formam uma pequena cadeia de células, denominada **pseudo-hifa**. *Candida albicans* adere-se às células epiteliais humanas na forma de levedura, mas requer pseudo-hifas para invadir os tecidos profundos (ver Figura 21.17a, página 597).

As **leveduras de fissão**, como *Schizosaccharomyces*, dividem-se produzindo duas novas células iguais. Durante a fissão, a célula parental alonga-se, seu núcleo divide-se, e duas células-filhas são produzidas. O aumento do número de células de leveduras em meio sólido produz uma colônia similar às colônias de bactérias.

As leveduras são capazes de realizar crescimento anaeróbio facultativo, o que permite que esses fungos sobrevivam em vários ambientes. Se houver acesso ao oxigênio, as leveduras respiram aerobiamente para metabolizar carboidratos, formando



(a) *Aspergillus niger*



(b) *A. niger* em ágar

Figura 12.3 Hifas aéreas e vegetativas. **(a)** Fotomicrografia de hifas aéreas, mostrando esporos reprodutivos. **(b)** Uma colônia de *Aspergillus niger* crescendo em uma placa de ágar glicose, mostrando as hifas vegetativas e aéreas.

P De que maneira as colônias de fungos diferem das colônias de bactérias?

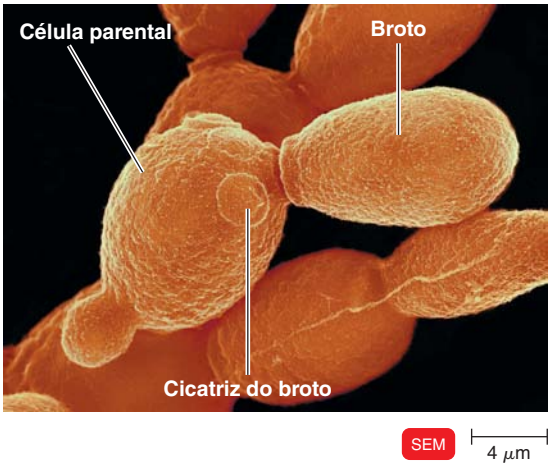


Figura 12.4 Levedura de brotamento. Micrografia de *Saccharomyces cerevisiae* em diversos estágios do brotamento.

P Qual é a diferença entre um broto e um esporo?

dióxido de carbono e água; na ausência de oxigênio, elas fermentam os carboidratos e produzem etanol e dióxido de carbono. Essa fermentação é usada na fabricação de cerveja e vinho e nos processos de panificação. Espécies de *Saccharomyces* produzem etanol nas bebidas fermentadas e dióxido de carbono para crescer a massa do pão.

Fungos dimórficos Alguns fungos, particularmente as espécies patogênicas, exibem **dimorfismo** – duas formas de crescimento. Esses fungos podem crescer tanto na forma de fungos filamentosos quanto na forma de levedura. A forma de fungo filamentoso produz hifas aéreas e vegetativas; a forma de levedura se reproduz por brotamento. O dimorfismo em fungos patogênicos é dependente da temperatura: a 37°C, o fungo apresenta forma de levedura, e a 25°C, forma de bolor. (Ver Figura 24.15, p. 698.) Contudo, o aparecimento de dimorfismo no fungo mostrado na **Figura 12.5** (neste exemplo, não patogênico) muda de acordo com a concentração de CO_2.

Ciclo de vida

Fungos filamentosos podem reproduzir-se assexuadamente pela fragmentação de suas hifas. Além disso, tanto a reprodução sexuada quanto a assexuada em fungos ocorrem pela formação de **esporos**. Na verdade, os fungos normalmente são identificados pelo tipo de esporo.

Os esporos de fungos, entretanto, são completamente diferentes dos endósporos de bactérias. Os endósporos bacterianos permitem que as células sobrevivam a condições ambientais adversas (ver Capítulo 4). Uma única célula bacteriana vegetativa forma um endósporo que, enfim, germina para produzir uma única célula bacteriana. Esse processo não é considerado reprodução, pois não aumenta o número total de células bacterianas. Entretanto, após um fungo filamentoso formar um esporo, o mesmo se separa da célula parental e germina, originando um novo fungo filamentoso (ver Figura 12.2c). Ao contrário dos endósporos de bactérias, esse é um verdadeiro esporo reprodutivo, pois um segundo organismo cresce a partir do esporo. Embora os esporos de fungos possam sobreviver por períodos extensos em ambientes secos ou quentes, a maioria não exibe a mesma tolerância extrema e longevidade apresentadas pelos endósporos bacterianos.

Os esporos são formados a partir das hifas aéreas de diferentes maneiras, dependendo da espécie. Os esporos de fungos podem ser assexuados ou sexuados. Os **esporos assexuados** são formados pelas hifas de um organismo. Quando esses esporos germinam, tornam-se organismos geneticamente idênticos ao parental. Os **esporos sexuados** resultam da fusão de núcleos de duas linhagens opostas de cruzamento de uma mesma espécie de fungo, sendo produzidos com menor frequência do que os esporos assexuados. Os organismos que crescem a partir de esporos sexuados apresentarão características genéticas de ambas as linhagens parentais. Como os esporos são de considerável importância na identificação dos fungos, examinaremos a seguir alguns dos vários tipos de esporos sexuados e assexuados.

Esporos assexuados Os esporos assexuados são produzidos pelos fungos por mitose e posterior divisão celular; não há fusão de núcleos de células. Dois tipos de esporos assexuados são produzidos pelos fungos. Um tipo é o **conidiósporo**, ou **conídio**, um esporo unicelular ou multicelular que não é envolvido por uma bolsa (**Figura 12.6a**). Os conídios são produzidos em cadeias na extremidade do **conidióforo**. Esses esporos são produzidos por *Penicillium* e *Aspergillus*. Os conídios formados pela fragmentação de uma hifa septada em células únicas, levemente espessas, são chamados de **artroconídios** (Figura 12.6b). Uma espécie que produz esses esporos é o *Coccidioides immitis* (ver Figura 24.17, p. 699). Outro tipo de conídio, o **blastoconídio**, é formado a partir de um broto originado de uma célula pa-

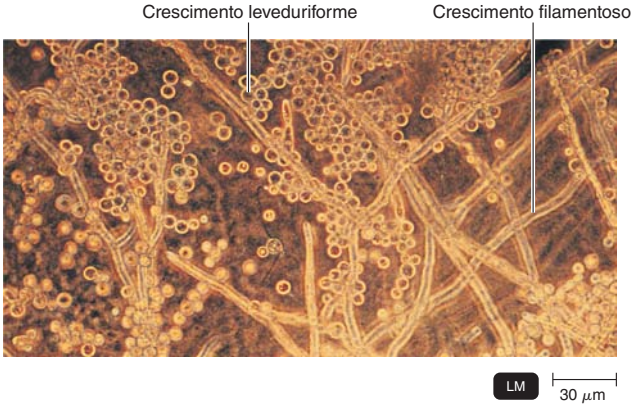
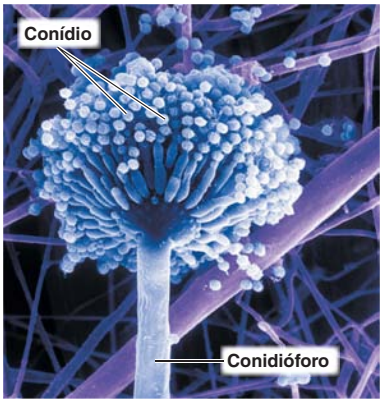
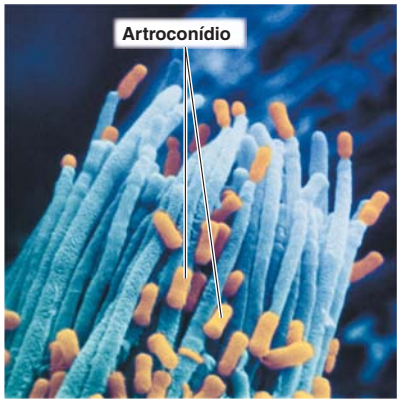


Figura 12.5 Dimorfismo em fungos. O dimorfismo no fungo *Mucor indicus* depende da concentração de CO_2. Na superfície do ágar, *Mucor* exibe um crescimento leveduriforme, mas na região do ágar onde o CO_2 do metabolismo se acumulou, o crescimento é filamentoso.

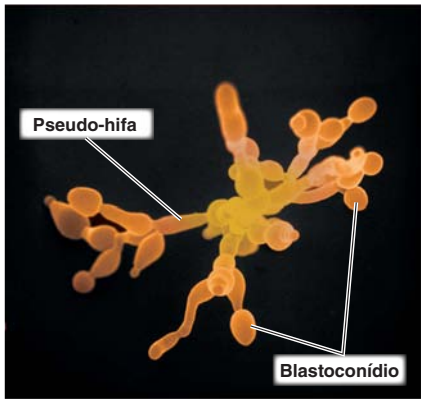
P O que é dimorfismo nos fungos?



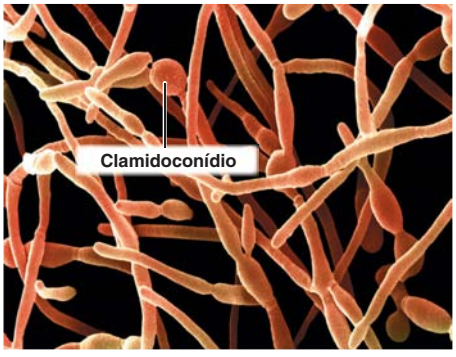
(a) Os conídios estão organizados em cadeias na extremidade de um conidióforo de *Aspergillus niger.* SEM 12 μm



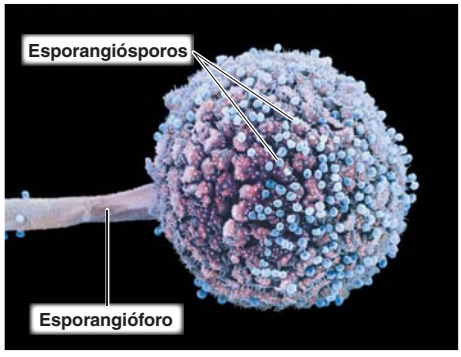
(b) A fragmentação da hifa resulta na formação de artroconídios em *Ceratocystis ulmi*. SEM 2,5 μm



(c) Os blastoconídios são formados a partir de brotos de uma célula parental de *Candida albicans*. SEM 13 μm



(d) Os clamidoconídios são células de paredes espessas no interior das hifas de *Candida albicans*. SEM 5 μm



(e) Os esporangiósporos são formados no interior do esporângio de *Rhizopus stolonifer*. SEM 5 μm

Figura 12.6 Esporos assexuados característicos.

P O que são as estruturas representadas por um pó verde sobre um alimento mofado?

rental (Figura 12.6c). Esses esporos são encontrados em algumas leveduras, como *Candida albicans* e *Cryptococcus.* Um **clamidoconídio** é um esporo de paredes espessas, formado pelo seu arredondamento e alargamento no interior de um segmento de hifa (Figura 12.6d). Um fungo que produz clamidoconídios é a levedura *Candida albicans.*

O outro tipo de esporo assexuado é o **esporangiósporo**, formado no interior de um **esporângio**, ou bolsa, na extremidade de uma hifa aérea, chamada de **esporangióforo**. O esporângio pode conter centenas de esporangiósporos (Figura 12.6e). Esses esporos são produzidos por *Rhizopus.*

Esporos sexuados Um esporo sexuado fúngico resulta da reprodução sexuada, que consiste em três etapas:

1. **Plasmogamia.** Um núcleo haploide de uma célula doadora (+) penetra no citoplasma de uma célula receptora (−).
2. **Cariogamia.** Os núcleos (+) e (−) fundem-se formando um núcleo zigótico diploide.
3. **Meiose.** O núcleo diploide origina um núcleo haploide, esporos sexuados, dos quais alguns podem ser recombinantes genéticos.

Os esporos sexuados produzidos pelos fungos caracterizam os filos. A identificação clínica é baseada no exame microscópico dos esporos assexuados, uma vez que a maioria dos fungos exibe apenas esporos assexuados em condições de laboratório.

Adaptações nutricionais

Os fungos geralmente são adaptados a ambientes que poderiam ser hostis a bactérias. Os fungos são quimio-heterotróficos e, assim como as bactérias, absorvem nutrientes, em vez de ingeri-los, como fazem os animais. Todavia, os fungos diferem das

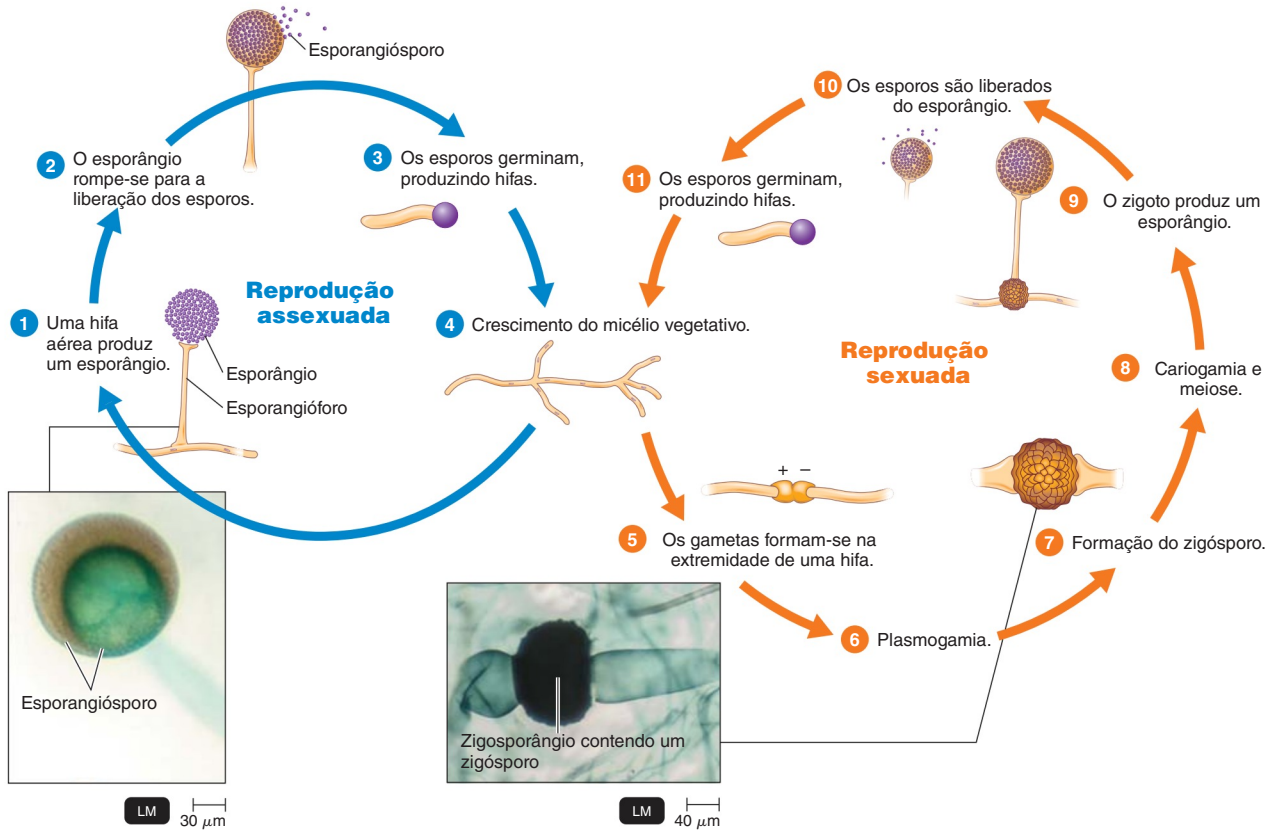


Figura 12.7 O ciclo de vida de *Rhizopus*, um zigomiceto. Este fungo, na maioria das vezes, reproduz-se assexuadamente. Duas linhagens de cruzamento opostas (designadas + e −) são necessárias para a reprodução sexuada.

P O que é uma micose oportunista?

bactérias em determinadas necessidades ambientais e nas características nutricionais apresentadas a seguir:

- Os fungos normalmente crescem melhor em ambientes em que o pH é próximo a 5, que é muito ácido para o crescimento da maioria das bactérias comuns.
- Quase todos os fungos filamentosos são aeróbios. A maioria das leveduras é anaeróbia facultativa.
- A maioria dos fungos é mais resistente à pressão osmótica do que as bactérias; muitos, por conseguinte, podem crescer em concentrações relativamente altas de sal ou açúcar.
- Os fungos podem crescer em substâncias com baixo grau de umidade, geralmente tão baixo que impede o crescimento de bactérias.
- Os fungos requerem menos nitrogênio para um crescimento equivalente ao das bactérias.
- Os fungos são frequentemente capazes de metabolizar carboidratos complexos, como a lignina (componente da madeira), que a maioria das bactérias não pode utilizar como nutrientes.

Essas características permitem que os fungos se desenvolvam em substratos improváveis, como paredes de banheiro, couro de sapatos e jornais velhos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Considere que você isolou um organismo unicelular que possui uma parede celular. Como você verificaria que se trata de um fungo e não de uma bactéria? **12-1**
- Compare o mecanismo de formação de um conidiósporo e de um ascósporo. **12-2**

Fungos de importância médica

Esta seção apresenta uma visão geral dos filos dos fungos de importância médica. As doenças efetivas que eles causam serão estudadas nos Capítulos 21 a 26. Observe que apenas um número relativamente pequeno de fungos causa doenças.

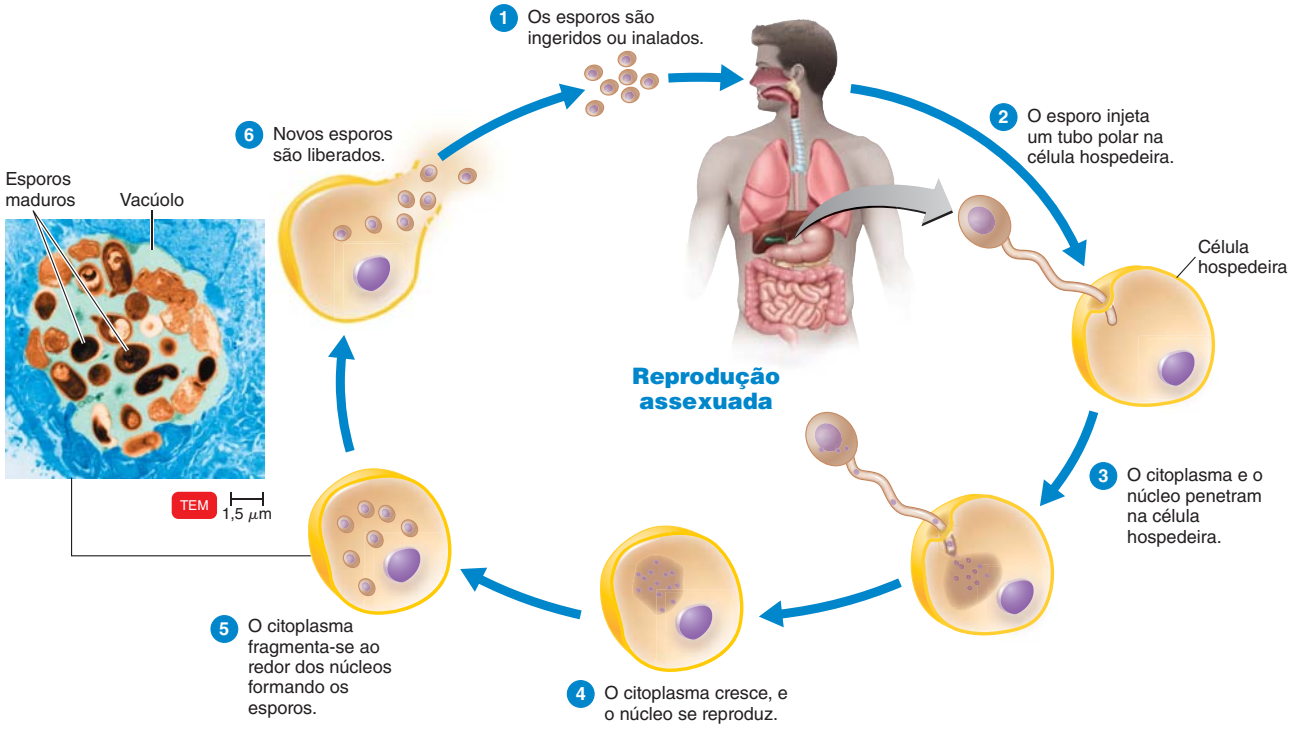


Figura 12.8 Ciclo de vida de *Encephalitozoon*, um microsporídio. A microsporidiose é uma infecção oportunista emergente em pacientes imunocomprometidos e em idosos. *E. intestinalis* causa diarreia. A reprodução sexuada não foi observada.

P Por que os microsporídios foram tão difíceis de classificar?

Os gêneros listados nos filos a seguir incluem muitos que são encontrados como contaminantes de alimentos e de culturas bacterianas em laboratórios. Embora esses gêneros não representem todos os principais fungos de importância médica, eles são exemplos característicos de seus respectivos grupos.

Zigomiceto

Os zigomicetos, ou fungos de conjugação, são fungos filamentosos saprofíticos que apresentam hifas cenocíticas. Um exemplo é o *Rhizopus stolonifer*, o conhecido mofo preto do pão. Os esporos assexuados de *Rhizopus* são esporangiósporos (**Figura 12.7**). Os esporangiósporos pretos dentro do esporângio conferem ao *Rhizopus* seu nome comum. Quando o esporângio se abre, os esporangiósporos dispersam-se. Se eles caírem em um meio adequado, germinarão, originando um novo talo de fungo.

Os esporos sexuados são zigósporos. Um **zigósporo** é um esporo grande envolvido por uma parede espessa (Figura 12.7, etapa 7). Esse tipo de esporo se forma quando os núcleos de duas células que são morfologicamente similares se fundem.

Microsporídios

Os **microsporídios** são eucariotos incomuns, uma vez que não possuem mitocôndrias. Os microsporídios não têm microtúbulos (ver Capítulo 4, p. 96) e são parasitos intracelulares obrigatórios. Em 1857, quando foram descobertos, os microsporídios foram classificados como fungos. No entanto, eles foram reclassificados como protistas, em 1983, devido à sua ausência de mitocôndria. Um sequenciamento genômico recente, contudo, revelou que os microsporídios são fungos. A reprodução sexuada não foi observada, mas provavelmente ocorre no interior do hospedeiro (**Figura 12.8**). Os microsporídios foram associados a várias doenças humanas, incluindo diarreia crônica e ceratoconjuntivite (inflamação da conjuntiva próxima à córnea), particularmente em pacientes com Aids.

Ascomycota

Os ascomicetos incluem fungos com hifas septadas e algumas leveduras. Seus esporos assexuados normalmente são conídios produzidos em longas cadeias a partir do conidióforo. O termo *conídio* significa pó, e esses esporos são facilmente liberados da cadeia formada no conidióforo ao menor contato, flutuando no ar como poeira.

Um **ascósporo** forma-se quando os núcleos de duas células que podem ser morfologicamente similares ou diferentes se fundem. Esses esporos são produzidos em uma estrutura em forma de saco, chamada de **asco** (**Figura 12.9**, parte inferior, à direita).

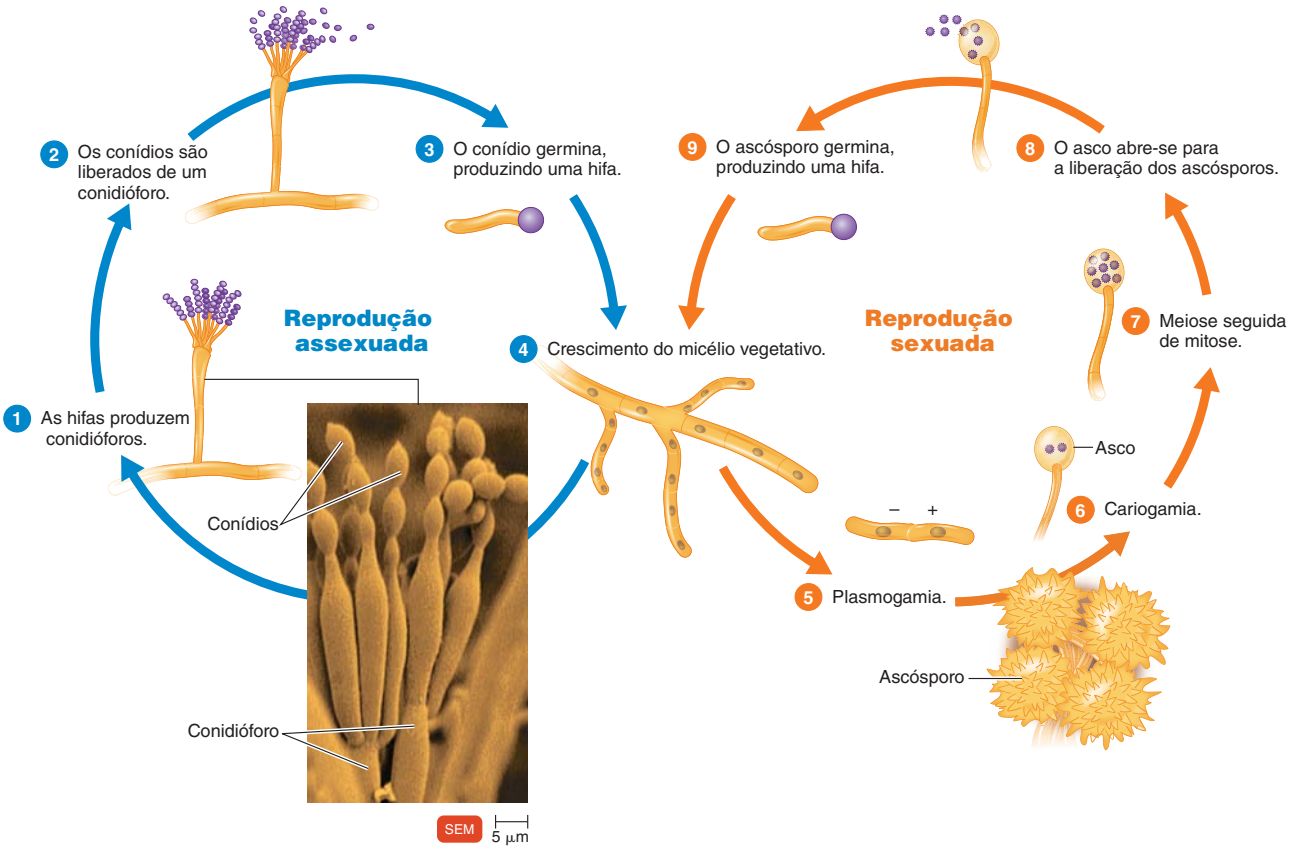


Figura 12.9 Ciclo de vida de *Talaromyces*, um ascomiceto. Ocasionalmente, quando duas células de cruzamento opostas de duas linhagens diferentes (+ e −) se fundem, a reprodução sexuada ocorre.

P Dê o nome de um ascomiceto que pode infectar seres humanos.

Basidiomycota

Os basidiomicetos, ou fungos em clava, também possuem hifas septadas. Este filo inclui fungos que produzem cogumelos. Os **basidiósporos** são formados externamente em um pedestal, chamado de **basídio** (Figura 12.10). (O nome comum do fungo é derivado da forma de clava do basídio.) Existem normalmente quatro basidiósporos por basídio. Alguns dos basidiomicetos produzem conidiósporos assexuados.

* * *

Os fungos que apresentamos até agora são **teleomorfos**, isto é, eles produzem esporos sexuados e assexuados. Alguns ascomicetos perderam a capacidade de se reproduzir sexuadamente. Estes fungos assexuados são chamados de **anamorfos**. *Penicillium* é um exemplo de anamorfo que surgiu a partir de uma mutação em um telemorfo. Historicamente, os fungos cujo ciclo sexuado ainda não havia sido observado eram colocados em uma "categoria de espera" denominada Deuteromycota. Atualmente, os micologistas estão utilizando o sequenciamento do rRNA para classificar esses organismos. Muitos dos que foram previamente classificados como deuteromicetos são fases anamórficas dos ascomicetos, e alguns são basidiomicetos.

A Tabela 12.2 lista alguns fungos que causam doenças em seres humanos. Os nomes telemórfico e anamórfico são dados a alguns fungos de importância médica que são conhecidos por seus estágios anamorfos ou assexuados.

Doenças Fúngicas

Qualquer infecção fúngica é chamada de **micose**. As micoses geralmente são infecções crônicas (de longa duração), uma vez que os fungos crescem devagar. As micoses são classificadas em cinco grupos de acordo com o grau de envolvimento tecidual e o modo de entrada no hospedeiro: sistêmica, subcutânea, cutânea, superficial ou oportunista. Os fungos estão relacionados aos animais (como aprendemos no Capítulo 10). Consequentemente, os fármacos que afetam as células fúngicas também podem afetar as células do animal, fato que torna difícil o tratamento das infecções fúngicas em seres humanos e em outros animais. Alguns fungos que causam doenças pela produção de toxinas serão discutidos no Capítulo 15.

Micoses sistêmicas são infecções fúngicas profundas no interior do corpo. Não se restringem a nenhuma região particular, mas podem afetar vários tecidos e órgãos. As micoses sistêmicas normalmente são causadas por fungos que vivem no solo.

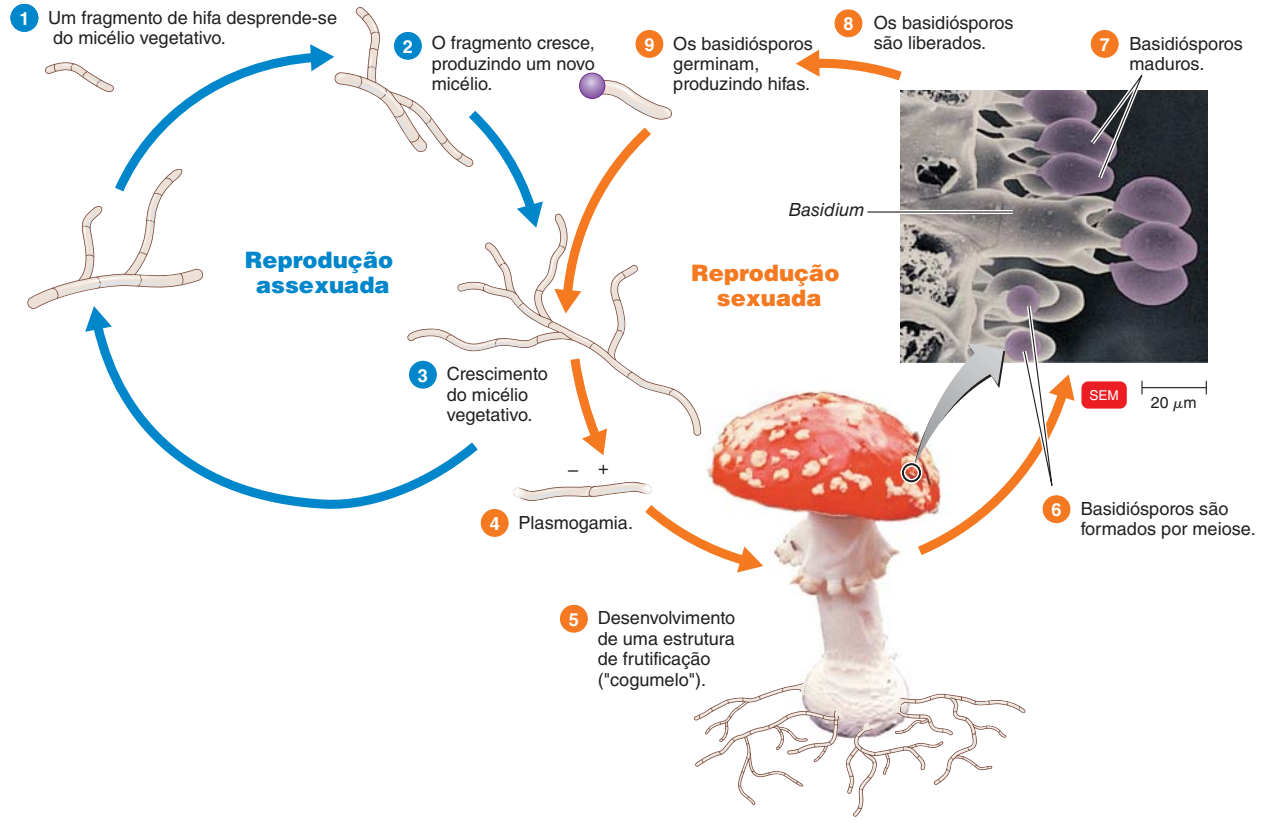


Figura 12.10 Ciclo de vida genérico de um basidiomiceto. Os cogumelos surgem após a fusão de células originadas de duas linhagens de cruzamento opostas (+ e –).

P Qual a base da classificação dos fungos em filos?

Os esporos são transmissíveis por inalação; essas infecções, em geral, iniciam-se nos pulmões e, em seguida, disseminam-se a outros tecidos do corpo. Não são contagiosas entre animais e seres humanos ou entre indivíduos. Duas micoses sistêmicas, a histoplasmose e a coccidioidomicose, serão discutidas no Capítulo 24.

Micoses subcutâneas são infecções fúngicas localizadas abaixo da pele causadas por fungos saprofíticos que vivem no solo e na vegetação. A esporotricose é uma infecção subcutânea adquirida por jardineiros e fazendeiros (Capítulo 21, p. 596). A infecção ocorre por implantação direta dos esporos ou de fragmentos de micélio em uma perfuração na pele.

Os fungos que infectam apenas a epiderme, o cabelo e as unhas são chamados de **dermatófitos**, e suas infecções são denominadas *dermatomicoses* ou **micoses cutâneas** (ver Figura 21.16, p. 596). Os dermatófitos secretam queratinase, enzima que degrada a **queratina**, proteína encontrada no cabelo, na pele e nas unhas. A infecção é transmissível entre seres humanos, ou de um animal para um ser humano, por contato direto ou contato com fios e células epidérmicas infectadas (como tesoura de cabeleireiro ou pisos de banheiros).

Caso clínico

Cinco dias depois, o médico de Ethan o encaminha a um hospital. Na semana anterior, Ethan apresentou dispineia, febre, calafrios, dor de cabeça, suores noturnos, perda de apetite, náuseas e dor muscular. Sem outros sintomas, é tratado com amoxicilina para uma possível infecção do trato respiratório inferior. Três dias depois, a condição de Ethan deteriora-se; sua frequência respiratória aumenta, mas nenhum outro sintoma sistêmico é aparente. Com base nos sintomas respiratórios de Ethan, seu médico solicita um exame de raio X do tórax. O exame revela a presença de uma massa nos pulmões de Ethan.

Ethan e seu cão parecem ter adquirido a mesma infecção. Faça uma lista breve dos possíveis patógenos relacionados com base nessa nova informação.

321 328 330 331

Tabela 12.2 Características de alguns fungos patogênicos

Filo	Características de crescimento	Tipos de esporos assexuados	Patógenos humanos	Hábitat	Tipo de micose	Página
Zigomycota	Hifa não septada	Esporangiósporos	*Rhizopus*	Ubíquo	Sistêmica	701
			Mucor	Ubíquo	Sistêmica	701
Microsporidia	Ausência de hifa	Esporos imóveis	*Encephalitozoon, Nosema*	Seres humanos, outros animais	Diarreia, ceratoconjuntivite	326 330
	Ascomycota	Conídios	*Aspergillus*	Ubíquo	Sistêmica	701
			Claviceps purpurea	Gramíneas	Ingestão de toxina	432
		Dimórfico	*Blastomyces** (ou *Ajellomyces*†) *dermatitidis*	Desconhecido	Sistêmica	701
			*Histoplasma** (ou *Ajellomyces*†) *capsulatum*	Solo	Sistêmica	698
	Hifa septada, grande afinidade por queratina	Conídios	*Microsporum*	Solo, animais	Cutânea	596
		Artroconídios Clamidoconídios	*Trichophyton** (ou *Arthroderma*†)	Solo, animais	Cutânea	596
Anamorfos	Hifa septada	Conídios	*Epidermophyton*	Solo, animais	Cutânea	596
		Dimórfico	*Sporothrix schenckii, Stachybotrys*	Solo	Subcutânea	596
		Artroconídios	*Coccidioides immitis*	Solo	Sistêmica	699
	Leveduriforme pseudo-hifa	Clamidoconídios	*Candida albicans*	Microbiota normal humana	Cutânea, sistêmica, mucocutânea	596
	Unicelular	Nenhum	*Pneumocystis*	Ubíquo	Sistêmica	700
Basidiomycota	Hifa septada; inclui as ferrugens e as fuligens, e os patógenos de plantas; células leveduriformes encapsuladas	Conídios	*Cryptococcus** (ou *Filobasidiella*†)	Solo, fezes de aves	Sistêmica	621
			Malassezia	Pele humana	Cutânea	581
			Amanita sp.	Solo	Ingestão de toxina	432

*Nome do anamorfo.

†Nome do telemorfo.

Os fungos que causam as **micoses superficiais** estão localizados ao longo dos fios de cabelo e nas células epidérmicas superficiais. Essas infecções são prevalentes em climas tropicais.

Em geral, um **patógeno oportunista** é inofensivo em seu hábitat normal, porém pode se tornar patogênico em um hospedeiro que se encontra debilitado ou traumatizado; indivíduos

sob tratamento com antibióticos de amplo espectro; indivíduos cujo sistema imune esteja suprimido por drogas ou por distúrbios, ou aqueles que tenham alguma doença pulmonar.

Pneumocystis é um patógeno oportunista encontrado em indivíduos com o sistema imune comprometido e é a infecção mais frequente em pacientes com Aids, podendo ser fatal (ver Figura 24.19, p. 700). Foi inicialmente classificado como protozoário, mas estudos recentes de seu RNA revelaram que o organismo se trata, na verdade, de um fungo anamórfico unicelular. Outro exemplo de patógeno oportunista é o fungo *Stachybotrys*, que normalmente cresce na celulose encontrada em vegetais mortos, mas que recentemente foi encontrado nas paredes de casas danificadas pela umidade.

A mucormicose é uma micose oportunista causada por *Rhizopus* e *Mucor*; a infecção ocorre principalmente em pacientes que apresentam diabetes melito, leucemia ou estão sob tratamento com fármacos imunossupressores. A aspergilose, outra micose oportunista, é causada por *Aspergillus* (ver Figura 12.3). Essa doença ocorre em indivíduos que apresentam doenças pulmonares debilitantes ou câncer e que tenham inalado esporos de *Aspergillus*. Infecções oportunistas por *Cryptococcus* e *Penicillium* podem causar doenças fatais em pacientes com Aids. Esses fungos oportunistas podem ser transmitidos de uma pessoa infectada para uma não infectada, mas geralmente não infectam indivíduos imunocompetentes. As **infecções por levedura**, ou candidíases, são mais frequentemente causadas por *Candida albicans* e podem se manifestar como candidíase vulvovaginal ou como "sapinho", uma candidíase mucocutânea. A candidíase, com frequência, ocorre em recém-nascidos, pacientes com Aids e indivíduos em tratamento com antibióticos de amplo espectro (ver Figura 21.17, p. 597).

Alguns fungos causam doenças por meio da produção de toxinas. Essas toxinas serão discutidas no Capítulo 15.

Caso clínico

O médico de Ethan, suspeitando que seu paciente esteja com uma infecção fúngica, solicita uma biópsia da massa pulmonar. A **Figura A** e a **Figura B** mostram o exame microscópico e a cultura do tecido da biópsia.

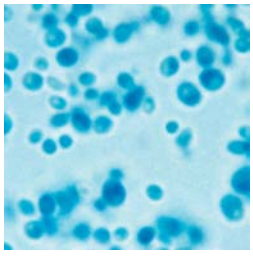


Figura A Exame microscópico da massa pulmonar.

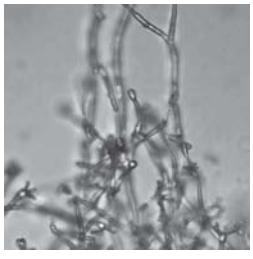


Figura B Aparência microscópica da cultura.

Com base nas figuras, qual é o patógeno mais provável?

321 328 330 331

Impactos econômicos dos fungos

Os fungos têm sido utilizados na biotecnologia há muitos anos. *Aspergillus niger*, por exemplo, tem sido utilizado na produção de ácido cítrico para alimentos e bebidas desde 1914. A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é utilizada na produção de pão e vinho. Também foi geneticamente modificada para produzir uma variedade de proteínas, incluindo a vacina para a hepatite B. *Trichoderma* é usado comercialmente na produção da enzima celulase, que é utilizada na remoção da parede celular das plantas para a produção de sucos de frutas mais puros. Quando o fármaco antitumoral taxol, que é produzido por teixos, foi descoberto, houve a preocupação de que as florestas da costa noroeste dos Estados Unidos pudessem ser dizimadas para a obtenção do fármaco. No entanto, o fungo *Taxomyces* também produz taxol.

Os fungos são utilizados para o controle biológico de pragas. Em 1990, o fungo *Entomophaga* proliferou-se de maneira inesperada e eliminou as mariposas que estavam destruindo árvores no leste dos Estados Unidos. Os cientistas estão investigando o uso de vários fungos para o controle de pragas:

- O fungo *Coniothyrium minitans* alimenta-se de fungos que destroem culturas de soja e feijão.
- Uma espuma preenchida com *Paecilomyces fumosoroseus* está sendo utilizada como alternativa biológica às substâncias químicas, a fim de matar os cupins que permanecem escondidos no interior dos troncos de árvores e em outros locais de difícil acesso.

Em contraste com esses efeitos benéficos, os fungos podem ter efeitos indesejáveis para a agricultura, devido às suas adaptações nutricionais. Como observado pela maioria de nós, os fungos que deterioram frutas, grãos e vegetais são relativamente comuns, porém os estragos causados por bactérias nesses alimentos não são. Existe pouca umidade nas superfícies intactas desses alimentos, e o interior das frutas é muito ácido para o desenvolvimento da maioria das bactérias. As compotas e as geleias também tendem a ser ácidas e possuem alta pressão osmótica devido ao açúcar que contêm. Todos esses fatores desfavorecem o crescimento bacteriano, mas permitem o crescimento de fungos. Uma camada de parafina no topo do frasco de uma geleia caseira ajuda a impedir o crescimento de fungos, pois são, em sua maioria, aeróbios, e a camada de parafina evita a entrada de oxigênio. Contudo, as carnes frescas e determinados alimentos são substratos tão favoráveis ao crescimento bacteriano, que as bactérias não apenas superam o crescimento dos fungos, mas também suprimem ativamente o crescimento deles, pela produção de substâncias químicas antifúngicas.

A castanheira, sobre a qual Longfellow escreveu, já não mais se propaga pelos Estados Unidos, com exceção de algumas pequenas localidades isoladas; uma ferrugem causada por um

Resolução do caso clínico

Cryptococcus gattii, responsável por uma infecção fúngica emergente nos Estados Unidos, é um fungo dimórfico encontrado no solo. Cresce como levedura a 37°C e produz hifas a 25°C. Com base na aparência leveduriforme e na presença de hifas, o laboratório confirma a presença de *C. gattii* na massa pulmonar de Ethan. O produtor rotineiramente leva Waldo para caminhar na floresta de abetos-de-douglas, na região noroeste, então não é possível saber com exatidão onde e quando eles contraíram as infecções. Desde o primeiro relato de caso, em 1999, mais de 200 casos foram relatados, só na Colúmbia Britânica. No Noroeste Pacífico dos Estados Unidos, desde 2004, 60 pessoas e 50 animais de estimação apresentaram casos confirmados da infecção.

Ethan recebe uma terapia intravenosa com os agentes antifúngicos anfotericina B e flucitosina. Após uma estadia de 6 semanas no hospital, Ethan e Waldo voltam para casa e estão quase recuperados para passear novamente.

321 328 330 331

fungo matou todas as árvores. Essa ferrugem foi causada pelo ascomiceto *Cryphonectria parasitica*, trazido da China por volta de 1904. O fungo permite o desenvolvimento das raízes e o surgimento regular dos brotos, no entanto os mata com a mesma frequência. Castanheiras resistentes ao *Cryphonectria* estão sendo desenvolvidas. Outra doença fúngica de plantas que foi importada é a doença do olmo holandês, causada por *Ceratocystis ulmi*. Carregado de árvore em árvore por um besouro que vive nas cascas das árvores, o fungo bloqueia a circulação de seiva. Essa doença tem devastado a população de olmos dos Estados Unidos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Liste os esporos assexuados e sexuados produzidos pelos zigomicetos, ascomicetos e basidiomicetos. **12-3**
- Por que os microsporídios são classificados como fungos? **12-4**
- As leveduras são benéficas ou prejudiciais? **12-4**

Liquens

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

12-5 Listar as características que definem os liquens e descrever suas necessidades nutricionais.

12-6 Descrever o papel dos fungos e das algas em um líquen.

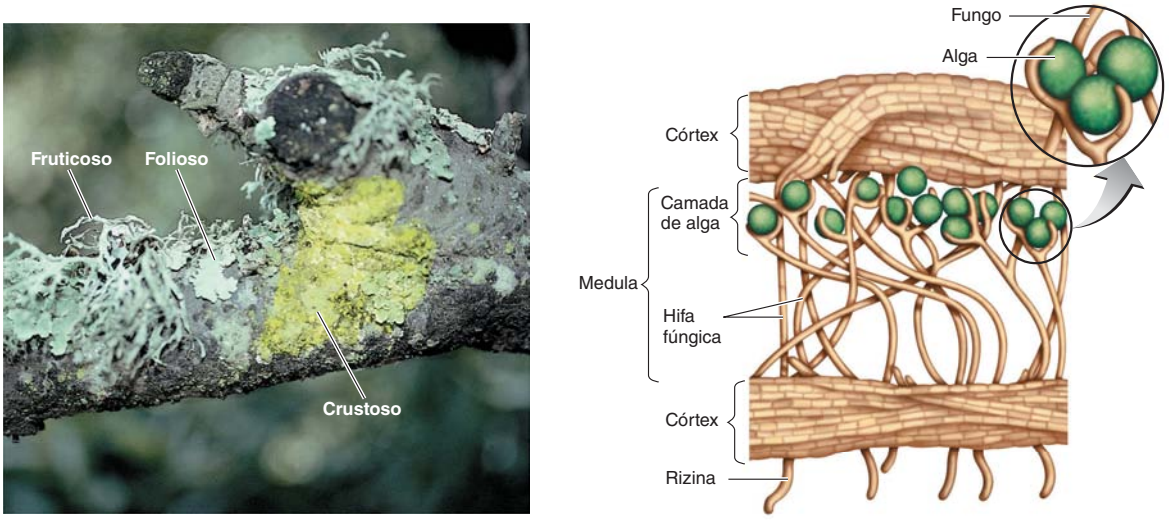
Um **líquen** é uma combinação de uma alga verde (ou uma cianobactéria) com um fungo. Os liquens fazem parte do Reino Fungi e são classificados de acordo com o seu parceiro fúngico, na maioria das vezes um ascomiceto. Os dois organismos existem em uma relação *mutualística*, em que ambos os parceiros se beneficiam. Os liquens são muito diferentes tanto das algas quanto dos fungos quando ambos crescem separadamente e, se as partes são separadas, o líquen deixa de existir. Cerca de 13.500 espécies de liquens ocupam hábitats bastante diversos. Por conseguirem habitar áreas onde nem os fungos nem as algas poderiam sobreviver sozinhos, os liquens são, frequentemente, a primeira forma de vida a colonizar solos ou pedras recentemente expostos. Os liquens secretam ácidos orgânicos que quimicamente desgastam as rochas e acumulam nutrientes necessários para o crescimento das plantas. Também encontrados em árvores, estruturas de concreto e telhados, os liquens são alguns dos organismos que crescem mais lentamente na Terra.

Os liquens podem ser agrupados em três categorias morfológicas (**Figura 12.11a**). Os *liquens crustosos* crescem incrustados no substrato, os *liquens foliosos* são mais parecidos com folhas, e os *liquens fruticosos* possuem projeções semelhantes a dedos. O talo de um líquen, ou corpo, forma-se quando a hifa fúngica cresce ao redor das células da alga, formando uma **medula** (Figura 12.11b). A hifa fúngica projeta-se abaixo do corpo do líquen, formando **rizinas**, ou estruturas de fixação. A hifa fúngica também forma um **córtex**, ou capa protetora, sobre a camada de algas e, às vezes, abaixo dela. Após a incorporação como um talo de líquen, a alga continua seu crescimento, e a hifa em crescimento pode incorporar novas células de algas.

Quando a alga é cultivada separadamente *in vitro*, cerca de 1% dos carboidratos produzidos durante a fotossíntese é liberado no meio de cultura; entretanto, quando a alga está associada ao fungo, a membrana plasmática da alga é mais permeável, e mais de 60% dos produtos da fotossíntese são liberados para o fungo ou são encontrados como produtos finais do metabolismo dos fungos. Os fungos claramente se beneficiam dessa associação. A alga, enquanto fornece nutrientes valiosos, é recompensada; ela recebe do fungo facilidade para fixação (rizinas) e proteção contra a dessecação (córtex).

Os liquens possuíam considerável importância econômica na Grécia antiga e em outras partes da Europa como corantes de roupas. O ácido úsnico da *Usnea* é utilizado como agente antimicrobiano na China. Eritrolitmina, corante utilizado em papéis indicadores de mudanças no pH, é extraído de diversos liquens. Alguns liquens ou seus ácidos podem causar dermatite de contato alérgica em seres humanos.

Populações de liquens prontamente incorporam cátions (íons com carga positiva) em seus talos. Dessa forma, as concentrações e os tipos de cátions presentes na atmosfera podem ser determinados por análise química do talo dos liquens. Além disso, a presença ou ausência de espécies que são sensíveis a poluentes pode ser utilizada para verificar a qualidade do ar. Em 1985, um estudo no vale Cuyahoga, em Ohio, nos Estados Unidos, mostrou que 81% das 172 espécies de liquens que existiam em 1917 haviam desaparecido. Como essa área estava severamente afetada pela poluição do ar, foi inferido que os poluentes do ar, principalmente o dióxido de enxofre (o maior contribuinte para a chuva ácida), causaram a morte das espécies sensíveis.



(a) Os três tipos de liquens **(b)** Talo do líquen

Figura 12.11 Liquens. A medula do líquen é composta por hifas fúngicas circundando a camada de alga. O córtex protetor é uma camada de hifas fúngicas que cobre a superfície e, algumas vezes, a base do líquen.

P Em quais circunstâncias os liquens são únicos?

Os liquens são o principal alimento para os herbívoros das tundras, como o caribu e as renas. Após o desastre nuclear de 1986, em Chernobyl, 70 mil renas em Lapland que haviam sido criadas para alimentação tiveram de ser sacrificadas devido aos altos níveis de radiação. Os liquens dos quais as renas se alimentaram haviam absorvido césio-137 radioativo, que se espalhou pelo ar.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual o papel dos liquens na natureza? **12-5**
- Qual o papel dos fungos em um líquen? **12-6**

Algas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

12-7 Listar as características que definem as algas.

12-8 Listar as características marcantes dos cinco filos de algas discutidos neste capítulo.

12-9 Identificar dois efeitos benéficos e dois efeitos prejudiciais das algas.

As algas podem ser bem conhecidas, como é o caso das grandes florestas de algas marrons nas águas costeiras, da espuma verde em uma poça, e das manchas verdes no solo ou sobre rochas. Algumas algas são responsáveis por intoxicações alimentares. Algumas são unicelulares; outras formam cadeias de células (são filamentosas); e poucas apresentam talo.

"Alga" não é um grupo taxonômico; é uma forma de se descrever os fotoautotróficos que não possuem as raízes e os caules das plantas. Historicamente, elas eram consideradas plantas, mas não possuem os embriões das plantas verdadeiras. Análises de DNA levaram à reclassificação das algas em dois novos reinos – ver **Tabela 12.3**. As algas são, em sua maioria, aquáticas, embora algumas sejam encontradas no solo ou sobre árvores quando existe umidade suficiente. Hábitats incomuns de algas incluem o pelo do urso polar e da preguiça da América do Sul. A água é necessária para suporte físico, reprodução e difusão de nutrientes. Em geral, as algas são encontradas em águas frias temperadas, embora os grandes tapetes flutuantes da alga marrom *Sargassum* sejam encontrados nas águas subtropicais do Mar do Sargaço, e algumas espécies de algas marrons são encontradas nas águas da Antártica.

Características das algas

As algas são organismos eucariotos fotoautotróficos relativamente simples que não possuem os tecidos (raízes, caules e folhas) típicos de plantas. A identificação de algas filamentosas e unicelulares requer exame microscópico. A maioria das algas é encontrada nos oceanos. A localização desses organismos depende da disponibilidade de nutrientes apropriados, do comprimento de onda da luz, e das superfícies sobre as quais elas crescem. As prováveis localizações de algas representativas são mostradas na **Figura 12.12a**.

Estruturas vegetativas

O corpo de uma alga multicelular é chamado de talo. Os talos de grandes algas multicelulares, comumente chamadas de algas marinhas, consistem em **apressórios** ramificados (que ancoram

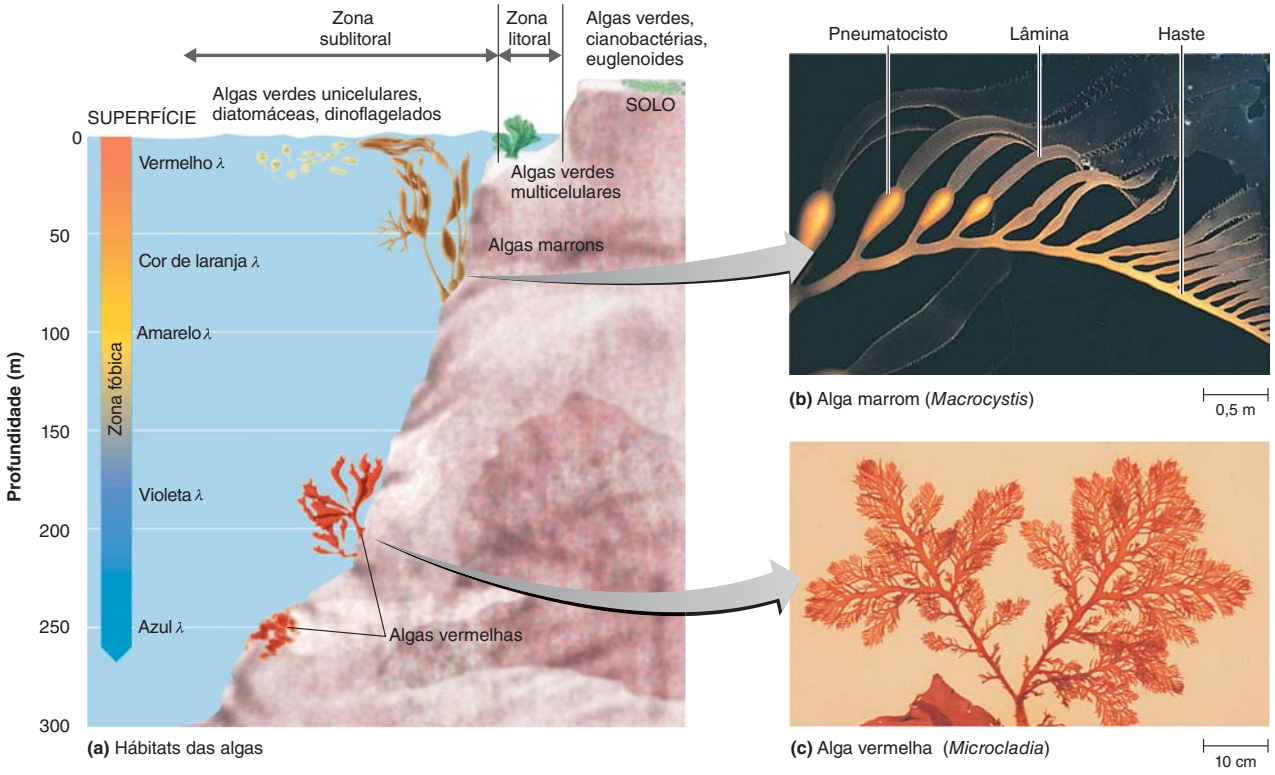
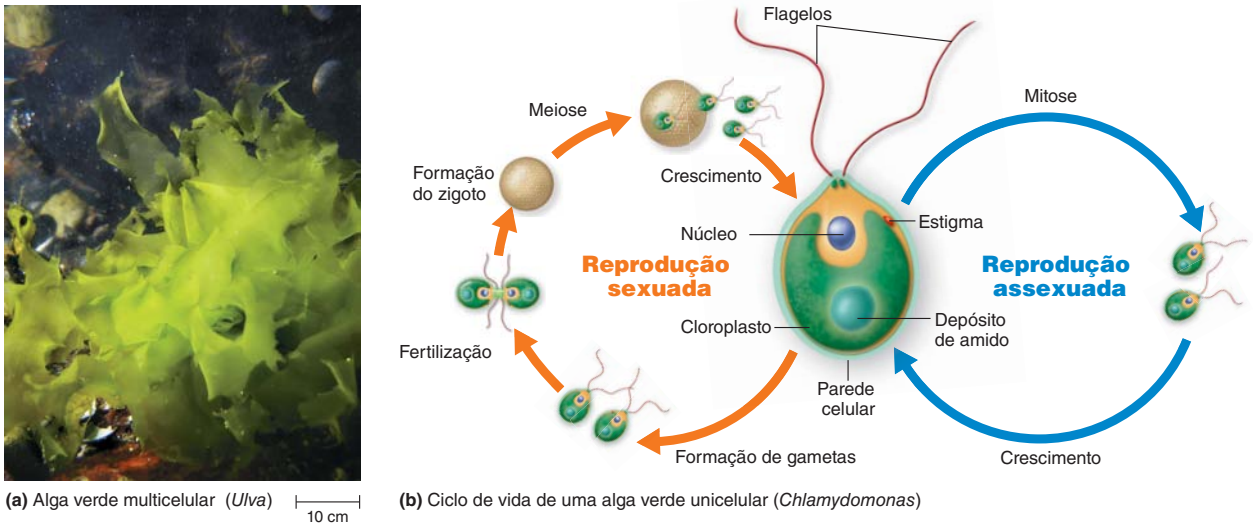


Figura 12.12 **Algas e seus hábitats.** **(a)** Embora as algas unicelulares e filamentosas possam ser encontradas no solo, elas frequentemente existem em ambientes marinhos e de água doce na forma de plâncton. Algas vermelhas, marrons e verdes multicelulares requerem um sítio de ligação adequado, água em quantidades adequadas e luz em comprimentos de onda apropriados. **(b)** *Macrocystis porifera,* uma alga marrom. A haste é oca, e os pneumatocistos, cheios de gás, mantêm o talo verticalmente, assegurando que uma quantidade suficiente de luz solar seja recebida para o seu crescimento. **(c)** *Microcladia,* uma alga vermelha. As algas vermelhas delicadamente ramificadas adquirem suas cores a partir dos pigmentos acessórios, as ficobiliproteínas.

P Qual alga vermelha é toxica para os seres humanos?

Tabela 12.3 **Características de algumas algas selecionadas**

Algas marrons	Algas marrons	Diatomáceas	Dinoflagelados	Mofos aquáticos	Algas vermelhas	Algas verdes
Reino	Chromalveolata	Chromalveolata	Chromalveolata	Chromalveolata	Archaeplastida	Viridiplantae
Filo	Phaeophyta	Bacillariophyta	Dinoflagellata	Oomycota	Rhodophyta	Chlorophyta
Coloração	Marrom	Marrom	Marrom	Incolor, branca	Avermelhada	Verde
Parede celular	Celulose e ácido algínico	Pectina e sílica	Celulose na membrana	Celulose	Celulose	Celulose
Arranjo celular	Multicelular	Unicelular	Unicelular	Multicelular	Multicelular (a maioria)	Unicelular e multicelular
Pigmentos fotossintéticos	Clorofilas *a* e *c*, xantofila	Clorofilas *a* e *c*, caroteno, xantofila	Clorofilas *a* e *c*, caroteno, xantinas	Nenhum	Clorofilas *a* e *d*, ficobiliproteínas	Clorofilas *a* e *b*
Reprodução sexuada	Sim	Sim	Em alguns	Sim (similar aos Zygomycota)	Sim	Sim
Material de reserva	Carboidrato	Óleo	Amido	Nenhum	Polímero de glicose	Polímero de glicose
Patogenicidade	Nenhuma	Toxinas	Toxinas	Parasitos	Algumas produzem toxinas	Nenhuma



(a) Alga verde multicelular (*Ulva*)

(b) Ciclo de vida de uma alga verde unicelular (*Chlamydomonas*)

Figura 12.13 Alga verde. (a) A alga verde multicelular *Ulva*. **(b)** O ciclo de vida da alga verde unicelular *Chlamydomonas*. Dois flagelos tipo chicote propulsionam essa célula.

P Qual é o papel principal das algas no ecossistema?

a alga a uma rocha), **hastes** cauliformes e frequentemente ocas e **lâminas** semelhantes a folhas (Figura 12.12b). As células recobrindo o talo podem realizar fotossíntese. O talo não apresenta um tecido condutor (xilema e floema), característico de plantas vasculares; as algas absorvem nutrientes da água ao longo de toda a superfície do corpo. A haste não é lignificada ou lenhosa, não oferecendo o suporte de um caule de planta; em vez disso, a água circundante sustenta o talo da alga. Algumas algas também são sustentadas por uma vesícula cheia de gás flutuante, chamada de *pneumatocisto*.

Ciclo de vida

Todas as algas podem se reproduzir assexuadamente. As algas multicelulares com talos e formas filamentosas podem se fragmentar; cada pedaço é capaz de formar um novo talo ou filamento. Quando uma alga unicelular se divide, seu núcleo se divide (mitose), e os dois núcleos se movem para as extremidades opostas da célula. A célula, então, divide-se em duas células completas (citocinese).

As algas também podem se reproduzir sexuadamente (**Figura 12.13**). Em algumas espécies, a reprodução assexuada pode ocorrer por várias gerações e, então, sob diferentes condições, a mesma espécie se reproduz de maneira sexuada. Outras espécies alternam gerações de forma que a prole resultante da reprodução sexuada se reproduza assexuadamente, e a geração seguinte, então, reproduz-se sexuadamente.

Nutrição

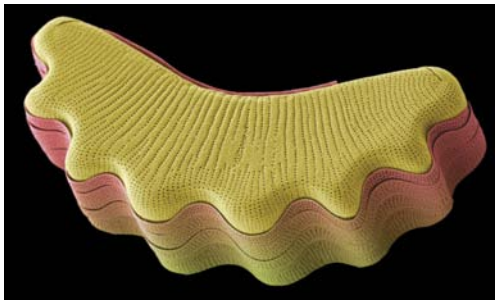
Alga é um nome comum que inclui vários filos (Tabela 12.3). A maioria das algas é fotossintética; contudo, os oomicetos, ou algas semelhantes a fungos, são quimio-heterotróficos. As algas fotossintéticas são encontradas ao longo da zona fótica (luz) dos corpos aquáticos. A clorofila *a* (pigmento que absorve a luz) e os pigmentos acessórios envolvidos na fotossíntese são os responsáveis pelas cores distintas encontradas em muitas algas.

As algas são classificadas de acordo com suas sequências de rRNA, estrutura, pigmentos e outras propriedades (ver Tabela 12.3). A seguir, são descritos alguns dos filos das algas.

Filos selecionados de algas

As *algas marrons*, ou algas marinhas, são macroscópicas; algumas atingem 50 m de comprimento (ver Figura 12.12b). A maioria das algas marrons é encontrada nas águas costeiras. As algas marrons têm uma taxa de crescimento fenomenal. Algumas crescem em taxas que excedem 20 cm por dia, podendo ser colhidas regularmente. A **algina**, um espessante utilizado em muitos alimentos (como sorvetes e decoração de bolos), é extraída da parede celular dessas algas. A algina também é usada na produção de uma grande variedade de produtos não comestíveis, incluindo pneus e cremes para as mãos. A alga marrom *Laminaria japonica* é utilizada para induzir dilatação vaginal antes de procedimentos cirúrgicos no útero através da vagina.

A maioria das *algas vermelhas* tem o talo delicadamente ramificado e pode viver em profundidades oceânicas maiores do que outras algas (ver Figura 12.12c). Os talos de algumas algas vermelhas formam uma cobertura semelhante a uma crosta sobre as rochas e conchas. Os pigmentos vermelhos permitem que as algas vermelhas absorvam a luz azul que penetra nas regiões mais profundas dos oceanos. O ágar usado nos meios microbiológicos é extraído de muitas algas vermelhas. Outro material gelatinoso, a carragenina, vem de uma espécie de alga vermelha comumente conhecida como musgo irlandês. A carragenina e o



(a) *Eunotia*, diatomácea de água doce que cresce em águas ácidas.

(b) Reprodução assexuada de uma diatomácea.

Figura 12.14 Diatomáceas. (a) Nesta micrografia de *Eunotia serra,* observe como as duas partes da parede celular se encaixam. **(b)** Reprodução assexuada em uma diatomácea. Durante a mitose, cada célula-filha retém parte da parede celular da célula parental (em amarelo) e precisa sintetizar a metade restante (cor-de-rosa).

P Qual doença humana é causada pelas diatomáceas?

ágar podem ser ingredientes espessantes de leites evaporados, sorvetes e agentes farmacêuticos. Espécies de *Gracilaria*, as quais crescem no oceano Pacífico, são utilizadas pelo homem como alimento. Contudo, alguns membros deste gênero podem produzir uma toxina letal.

As algas verdes possuem paredes celulares de celulose, contêm clorofilas *a* e *b,* e armazenam amido, assim como as plantas (ver Figura 12.13a). Acredita-se que as algas verdes tenham originado as plantas terrestres. A maioria das algas verdes é microscópica, embora possam ser tanto unicelulares quanto multicelulares. Alguns tipos filamentosos formam uma espuma verde em lagoas.

Diatomáceas, dinoflagelados e fungos aquáticos são agrupados no Reino Stramenopila. As *diatomáceas* (**Figura 12.14**) são algas unicelulares ou filamentosas, que possuem paredes celulares complexas que consistem em pectina e uma camada de sílica. As duas partes da parede celular se encaixam como as duas partes de uma placa de Petri. Os padrões distintos das paredes são ferramentas úteis na identificação das diatomáceas. As diatomáceas armazenam a energia capturada pela fotossíntese na forma de óleo.

O primeiro relato de um surto de uma doença neurológica provocado por diatomáceas foi registrado em 1987, no Canadá. As pessoas afetadas comeram mexilhões que haviam se alimentado de diatomáceas. As diatomáceas produziram o *ácido domoico,* toxina que se concentrou nos mexilhões. Os sintomas se manifestaram em menos de 24 horas após o consumo e incluíram diarreia e perda de memória. A taxa de mortalidade foi menor que 4%. Surtos seguintes demonstraram que, em alguns casos, o dano cerebral pode ser permanente. Desde 1991, centenas de aves marinhas e leões-marinhos têm morrido pela mesma **intoxicação com ácido domoico** na Califórnia.

Os dinoflagelados são algas unicelulares coletivamente chamadas de **plâncton**, ou organismos de livre flutuação (**Figura 12.15**). Sua estrutura rígida é devida à celulose presente na membrana plasmática. Alguns dinoflagelados produzem neurotoxinas. Nos últimos 20 anos, um aumento mundial de algas marinhas tóxicas matou milhões de peixes, centenas de mamíferos marinhos e até mesmo seres humanos. Quando um peixe nada através de um grande número de dinoflagelados da espécie *Karenia brevis*, as algas presas nas brânquias do peixe liberam uma neurotoxina que interrompe a respiração do animal. Os dinoflagelados do gênero *Alexandrium* produzem neurotoxinas (chamadas de **saxitoxinas**) que causam **paralisia por envenenamento por moluscos** (**PSP**, de *paralytic shellfish poisoning*). A toxina é concentrada quando um grande número de dinoflagelados é ingerido por moluscos, como mexilhões e mariscos. Os seres humanos que consomem estes moluscos também desenvolvem PSP. Grandes concentrações de *Alexandrium* conferem ao oceano uma forte coloração avermelhada, originando o nome **maré vermelha** (Figura 27.10, p. 782). Os moluscos não devem ser consumidos durante a maré vermelha. Uma doença denominada **ciguatera** ocorre quando o dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus* sobe na cadeia alimentar, sendo consumido e concentrado nos peixes maiores. A ciguatera é endêmica (constantemente presente) no sul do Oceano Pacífico e no Mar do Caribe. Uma doença emergente associada à heterotrófica *Pfiesteria* é a responsável pela mortalidade periódica em massa de peixes ao longo da Costa Atlântica.

A maioria dos *bolores aquáticos*, ou *Oomycota*, é de decompositores. Eles formam massas cotonosas sobre algas e animais mortos, geralmente em água doce (**Figura 12.16**).

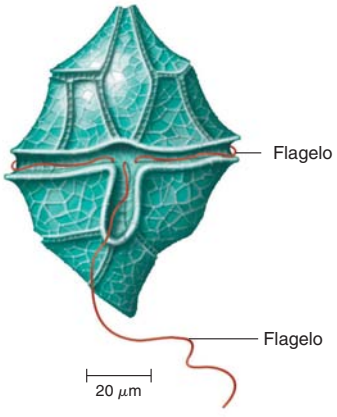


Figura 12.15 *Peridinium*, um dinoflagelado. Assim como todos os dinoflagelados, *Peridinium* possui dois flagelos em cavidades opostas e perpendiculares. Quando os dois flagelos batem simultaneamente, eles giram a célula.

P Quais doenças humanas são causadas por dinoflagelados?

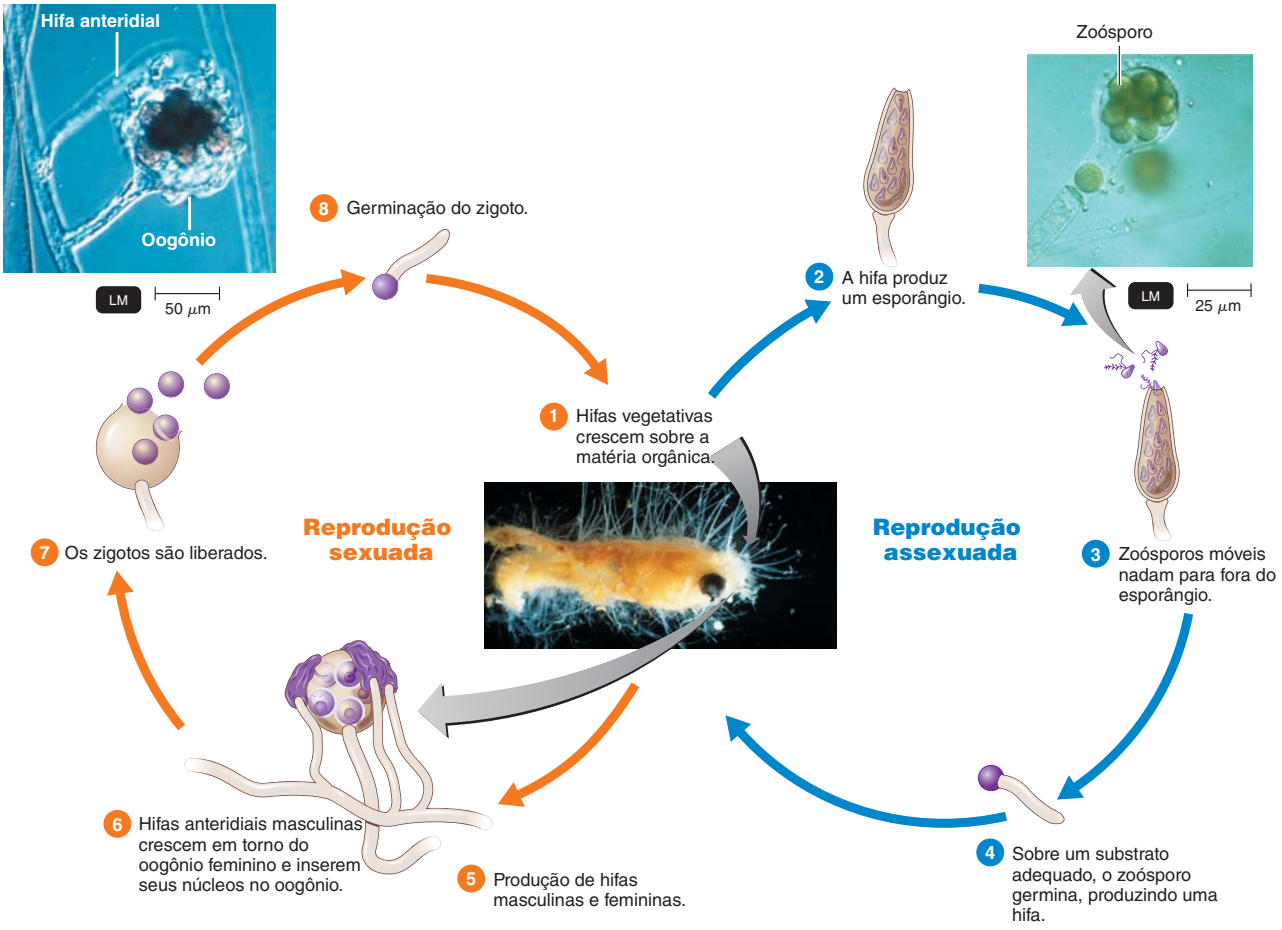


Figura 12.16 Oomicetos. Estas algas semelhantes a fungos são decompositores comuns em água doce. Algumas causam doenças em peixes e plantas terrestres. Observe o micélio cotonoso de *Saprolegnia ferax* sobre o peixe.

P Os oomicetos são mais intimamente relacionados ao *Penicillium* ou às diatomáceas?

Assexuadamente, os oomicetos assemelham-se aos fungos zigomicetos, pois produzem esporos em um esporângio (saco de esporos). Entretanto, os esporos dos oomicetos, chamados de **zoósporos** (Figura 12.16, parte superior, à direita), possuem dois flagelos; os fungos não possuem flagelos. Por causa da similaridade superficial com os fungos, os oomicetos foram previamente classificados com eles. Suas paredes celulares de celulose sempre sugeriram uma relação com as algas, e análises de DNA recentes confirmaram que os oomicetos estão mais próximos filogeneticamente das diatomáceas e dos dinoflagelados que dos fungos. Muitos dos oomicetos terrestres são parasitos de plantas. O Departamento de Agricultura dos Estados Unidos inspeciona as plantas importadas em busca de ferrugem branca e outros parasitos. Viajantes ou mesmo importadores de plantas não imaginam que uma pequena inflorescência ou propágulo pode carrear uma praga que é capaz de causar um prejuízo de milhões de dólares para a agricultura dos Estados Unidos.

Na Irlanda, em meados da década de 1800, 1 milhão de pessoas morreu quando a safra de batatas do país foi destruída. O fungo que causou a grande praga da batata, *Phytophthora infestans*, foi um dos primeiros microrganismos a ser associado a uma doença. Atualmente, *Phytophthora* infecta cultivos de soja, batata e cacau em todo o mundo. A hifa vegetativa produz zoósporos móveis e hifas sexuais especializadas (ver Figura 12.16). Todas as linhagens existentes nos Estados Unidos são de uma linhagem sexual de cruzamento ("sexo"), chamada de A1. Na década de 1990, a outra linhagem sexual, A2, foi identificada nos Estados Unidos. Quando em contato, A1 e A2 se diferenciam, produzindo gametas haploides capazes de cruzar para formar um zigoto. Quando o zigoto germina, a alga resultante apresenta genes de ambas as linhagens parentais.

Na Austrália, *P. cinnamoni* infectou cerca de 20% de uma espécie de *eucalipto*. *Phytophthora* foi introduzida nos Estados Unidos na década de 1990, causando uma ampla devastação nas culturas de frutas e vegetais. Quando as árvores de carvalho da Califórnia subitamente começaram a morrer, em 1995, os cientistas da Universidade da Califórnia identificaram a causa dessa "morte súbita dos carvalhos" como uma nova espécie, *P. ramorum*, que também infecta sequoias.

O papel das algas na natureza

As algas são uma parte importante de qualquer cadeia alimentar aquática, pois fixam o dióxido de carbono em moléculas orgânicas, que podem ser consumidas pelos quimio-heterotróficos. Utilizando a energia produzida na fotofosforilação, as algas convertem o dióxido de carbono da atmosfera em carboidratos. O oxigênio molecular (O_2) é um subproduto de sua fotossíntese. Os primeiros metros de muitos corpos de água contêm algas planctônicas. Como 75% da Terra são cobertos por água, a estimativa é de que 80% do O_2 da Terra sejam produzidos pelas algas planctônicas.

Variações sazonais nos nutrientes, na luz e na temperatura causam flutuações nas populações de algas; aumentos periódicos no número de algas planctônicas são chamados de **florescência de algas** (*blooms*). A florescência de dinoflagelados é responsável pelas marés vermelhas sazonais. Florescências de certas espécies indicam que a água na qual elas crescem está poluída, uma vez que essas algas desenvolvem-se nas altas concentrações de matéria orgânica que existem no esgoto e em dejetos industriais. Quando as algas morrem, a decomposição de um grande número de células, associada à florescência de algas, diminui o nível de oxigênio dissolvido na água (fenômeno discutido no Capítulo 27).

Uma grande parte do petróleo mundial foi formada a partir de diatomáceas e outros organismos planctônicos que viveram vários milhões de anos atrás. Quando esses microrganismos morreram e foram enterrados por sedimentos, as moléculas orgânicas que eles continham não foram decompostas para retornarem ao ciclo do carbono como CO_2. O calor e a pressão resultantes dos movimentos geológicos da Terra alteraram o óleo armazenado nas células, assim como as membranas celulares. O oxigênio e outros elementos foram eliminados, deixando um resíduo de hidrocarbonetos na forma de depósitos de petróleo e gás natural.

Muitas algas unicelulares são simbiontes em animais. O molusco gigante *Tridacna* desenvolveu órgãos especiais que abrigam dinoflagelados. Como o molusco vive em águas rasas, as algas proliferam nesses órgãos quando eles estão expostos ao sol. As algas liberam glicerol na corrente sanguínea dos moluscos, suprindo as necessidades de carboidrato desses animais. Além disso, evidências sugerem que o molusco obtém proteínas essenciais pela fagocitose de algas velhas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como as algas se diferem das bactérias? E dos fungos? **12-7**
- Liste a composição da parede celular e as doenças causadas pelas seguintes algas: diatomáceas, dinoflagelados, oomicetos. **12-8**, **12-9**

Protozoários

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

12-10 Listar as características que definem os protozoários.

12-11 Descrever as características marcantes dos sete filos de protozoários discutidos neste capítulo e apresentar um exemplo de cada.

12-12 Diferenciar hospedeiro intermediário de hospedeiro definitivo.

Os protozoários são organismos eucarióticos unicelulares. Entre os protozoários existem muitas variações da estrutura celular, como será observado. Os protozoários habitam a água e o solo. No estágio de alimentação e crescimento, ou **trofozoíto,** eles se alimentam de bactérias e de pequenas partículas nutrientes. Alguns protozoários fazem parte da microbiota normal dos animais. As formigas-de-fogo causam prejuízos de milhões de dólares à agricultura todos os anos e podem provocar picadas dolorosas. Pesquisadores do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos estão estudando um protozoário do filo Apicomplexa que reduz a produção de ovos pelas formigas-de-fogo. Existem cerca de 20 mil espécies de protozoários, e um número relativamente pequeno provoca doenças em seres humanos. No entanto, essas poucas espécies que causam doenças provocam um impacto significativo na saúde e na economia. A malária, por exemplo, é a quarta causa principal de morte de crianças na África.

Características dos protozoários

O termo *protozoário* significa "primeiro animal," e faz alusão à sua nutrição semelhante à dos animais. Contudo, os protozoários são bem diferentes dos animais – alguns são fotossintéticos, e muitos possuem ciclos de vida complexos, permitindo que ocorra a transferência de um hospedeiro para outro. Os protozoários atualmente são classificados no mesmo reino das algas, com base em análises de DNA (Tabela 12.4).

Ciclo de vida

Os protozoários reproduzem-se assexuadamente por fissão, brotamento ou esquizogonia. **Esquizogonia** é uma fissão múltipla; o núcleo divide-se múltiplas vezes antes da divisão celular. Após muitos núcleos serem formados, uma pequena porção do citoplasma se concentra ao redor de cada núcleo, e, então, a célula separa-se em células-filhas.

A reprodução sexuada já foi observada em alguns protozoários. Os ciliados, como o *Paramecium,* reproduzem-se sexuadamente por **conjugação** (**Figura 12.17**), a qual é bem diferente do processo bacteriano que leva o mesmo nome (ver Figura 8.27, p. 229). Durante a conjugação dos protozoários, duas células fundem-se, e um núcleo haploide (o micronúcleo) de cada célula migra para a outra célula. Esse micronúcleo haploide se funde com o micronúcleo que está dentro da célula. As células parentais separam-se, e cada uma se torna uma célula fertilizada. Em seguida, quando as células se dividem, elas produzem células-filhas com o DNA recombinado. Alguns protozoários produzem **gametas** (**gametócitos**), que são células sexuais haploides. Durante a reprodução, os dois gametas fundem-se para formar um zigoto diploide.

Encistamento Sob certas condições adversas, alguns protozoários produzem uma cápsula protetora, chamada de **cisto**. Um cisto permite que o organismo sobreviva na ausência de alimento, umidade ou oxigênio, quando as temperaturas não são adequadas, ou quando compostos tóxicos estão presentes. Um cisto também permite que uma espécie parasito seja capaz de sobreviver fora de um hospedeiro. Isso é importante, pois os protozoários parasitos podem precisar ser excretados de um hospedeiro para precisar chegar a um novo. O cisto formado

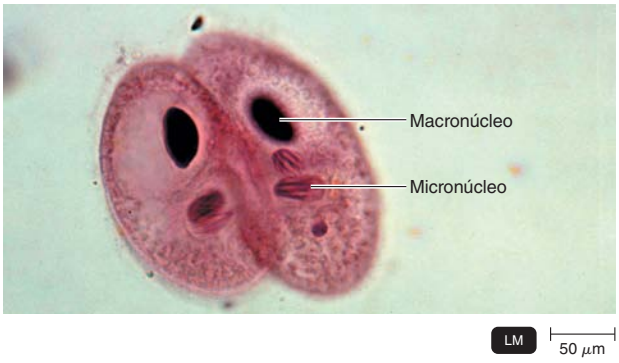


Figura 12.17 Conjugação no protozoário ciliado *Paramecium*. A reprodução sexuada em ciliados ocorre por conjugação. Cada célula possui dois núcleos: um micronúcleo e um macronúcleo. O micronúcleo é haploide e é especializado para a conjugação. Um micronúcleo de cada célula migrará para a outra célula durante a conjugação. Ambas as células produzirão, portanto, duas células-filhas. Os cromossomos condensados são visíveis no micronúcleo.

P A conjugação resulta na formação de mais células?

pelos membros do filo Apicomplexa é chamado de **oocisto**. Ele é uma estrutura reprodutiva, a partir da qual novas células são produzidas assexuadamente.

Nutrição

Os protozoários são, em sua maioria, heterotróficos aeróbios, embora muitos protozoários intestinais sejam capazes de crescer em anaerobiose. Dois grupos que contêm clorofila, os dinoflagelados e os euglenoides, são frequentemente estudados com as algas.

Todos os protozoários vivem em áreas com grande suprimento de água. Alguns protozoários transportam o alimento através da membrana plasmática. Entretanto, alguns têm uma cobertura protetora, ou *película*, e por isso requerem estruturas especializadas para a obtenção de alimento. Os ciliados alimentam-se por ondulação de seus cílios em direção a uma estrutura semelhante a uma boca aberta, chamada de **citóstoma**. As amebas englobam o alimento, circundando-o com seus pseudópodes e o fagocitando. Em todos os protozoários, a digestão ocorre em **vacúolos** envoltos por membranas**,** e os resíduos podem ser eliminados através da membrana plasmática ou por um **poro anal** especializado**.**

Protozoários de importância médica

A biologia dos protozoários será discutida neste capítulo. As doenças causadas pelos protozoários serão descritas na Parte IV, Microrganismos e Doenças Humanas.

Os protozoários são um grupo grande e diverso. Os esquemas atuais de classificação das espécies de protozoários em filos são baseados em dados de DNA e na morfologia. À medida que mais informações são inseridas, alguns dos filos discutidos aqui podem ser agrupados em reinos.

Cavidade alimentar

Os eucariotos unicelulares que possuem uma cavidade para alimentação em seu citoesqueleto foram agrupados no Reino Excavatal. A maioria é fusiforme e tem flagelos (**Figura 12.18a**). Este super-reino inclui dois filos que não possuem mitocôndrias e o filo Euglenozoa.

Um parasito que não apresenta mitocôndria é *Giardia intestinalis*, muitas vezes chamado de *G. lamblia* ou *G. duodenalis*. O parasito (Figura 12.18b e Figura 25.16, p. 733) é encontrado no intestino delgado de seres humanos e outros mamíferos. É excretado nas fezes na forma de cisto (Figura 12.18c) e sobrevive no meio ambiente até ser ingerido pelo próximo hospedeiro. O diagnóstico da giardíase, a doença causada por *G. intestinalis*, frequentemente baseia-se na identificação de cistos nas fezes.

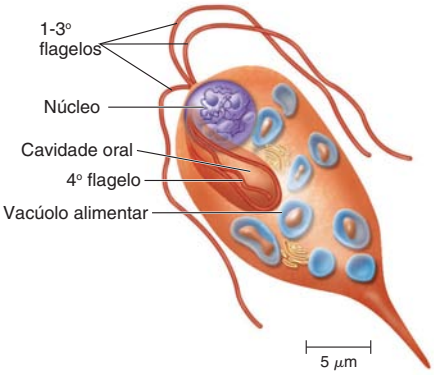
Outro parasito humano que não possui mitocôndria é *Trichomonas vaginalis*, mostrado na Figura 12.18d e na Figura 26.16, na página 765. Como alguns outros flagelados, *T. vaginalis* tem uma **membrana ondulante**, que consiste em uma membrana delimitada por um flagelo. O *T. vaginalis* não apresenta estágio de cisto e precisa ser transferido rapidamente de um hospedeiro para outro antes que a dessecação ocorra. O *T. vaginalis* é encontrado na vagina e no trato urinário masculino. Normalmente, esse protozoário é transmissível por relação sexual, mas também pode ser transmissível em banheiros ou por toalhas.

Euglenozoa

Dois grupos de células flageladas estão incluídos entre os **Euglenozoa** com base em sequências de rRNA comuns, mitocôndrias em forma de disco e ausência de reprodução sexuada.

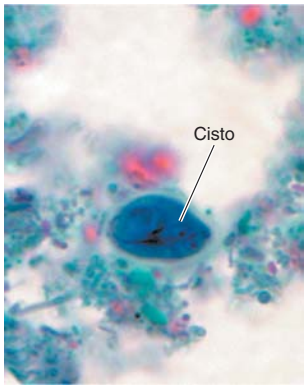
Os **euglenoides** são fotoautotróficos (Figura 12.18e). Eles têm uma membrana plasmática semirrígida, chamada de película, e se movem através de um flagelo localizado na extremidade anterior. A maioria dos euglenoides também possui um *estigma* vermelho, localizado na extremidade anterior. Essa organela contendo carotenoides percebe a luz e dirige a célula na direção apropriada usando um *flagelo pré-emergente*. Alguns euglenoides são quimio-heterotróficos facultativos. No escuro, eles ingerem matéria orgânica pelo citóstoma. Os euglenoides são frequentemente estudados juntamente com as algas porque podem realizar fotossíntese.

Os **hemoflagelados** (parasitos sanguíneos) são transmissíveis através das picadas de insetos hematófagos e são encontrados no sistema circulatório do hospedeiro picado. Para sobreviver no fluido viscoso, os hemoflagelados geralmente possuem corpos longos e delgados e uma membrana ondulante. O gênero *Trypanosoma* inclui a espécie que causa a doença do sono africana, *T. brucei*, transmissível pela mosca tsé-tsé. *T. cruzi* (ver Figura 23.22, p. 662), o agente causador da doença de Chagas é transmissível pelo "inseto beijador" (barbeiro), inseto assim chamado porque pica a face (ver Figura 12.32d, p. 352). Após penetrar no inseto, o tripanossoma multiplica-se rapidamente por esquizogonia. Se o inseto defeca enquanto está picando um ser humano, ele libera tripanossomas que podem contaminar a ferida causada pela picada.

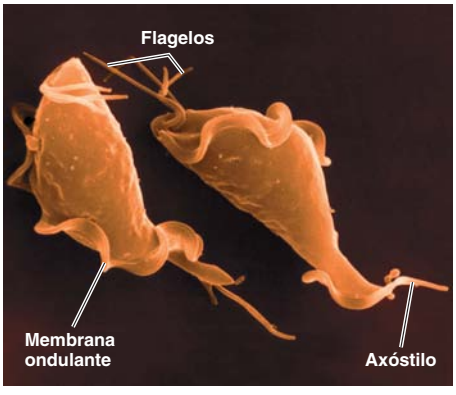


(a) *Chilomastix.* Este flagelado, encontrado no intestino de seres humanos, pode ser moderadamente patogênico. Os cistos podem sobreviver por meses fora de um hospedeiro humano. O quarto flagelo é utilizado para mover o alimento para o interior da cavidade oral, onde os vacúolos alimentares são formados.

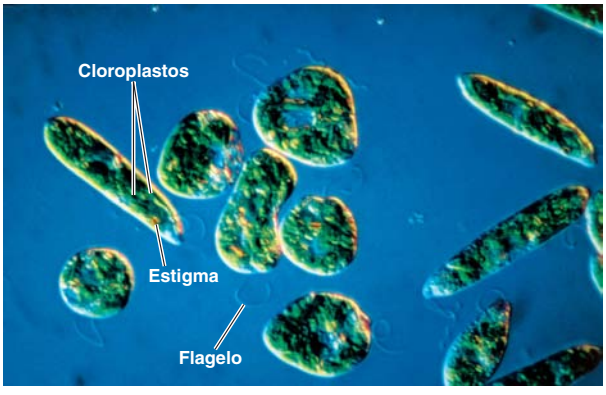
(b) Trofozoítos de *Giardia.* O trofozoíto deste parasito intestinal possui oito flagelos e dois núcleos proeminentes, o que lhe confere uma aparência distinta.



(c) Cisto de *Giardia.* O cisto de *Giardia* confere proteção contra o ambiente enquanto ele não é ingerido por um novo hospedeiro.



(d) *Trichomonas vaginalis.* Este flagelado causa infecções genitais e do trato urinário. Observe a pequena membrana ondulante. Este flagelado não apresenta estágio de cisto.



(e) *Euglena*. Os euglenoides são autotróficos. Os anéis semirrígidos que sustentam a película permitem que *Euglena* altere a sua forma.

Figura 12.18 Membros do Super-reino *Excavata*.

P Como a *Giardia* obtém energia se ela não tem mitocôndria?

Amebas

As **amebas** movem-se pela extensão de projeções arredondadas semelhantes a lóbulos do citoplasma, chamadas de **pseudópodes** (**Figura 12.19a**). Vários pseudópodes podem se projetar de um lado da ameba, coordenando o deslizamento do restante da célula em direção a eles.

Entamoeba histolytica é a única ameba patogênica encontrada no intestino de seres humanos. Aproximadamente 10% da população humana podem estar colonizados por essa ameba. Novas técnicas, incluindo análises de DNA e ligações à lectina, revelaram que as amebas que se acreditava serem *E. histolytica* são, na verdade, duas espécies distintas. A espécie não patogênica, *E. dispar* é a mais comum. A *E. histolytica* invasiva (Figura 12.19b) causa disenteria amebiana. No intestino de seres humanos, *E. histolytica* utiliza as proteínas, chamadas de lectinas, para se ligar à galactose da membrana plasmática e causar lise celular. *E. dispar* não possui lectinas que se ligam à galactose. *Entamoeba* é transmissível entre seres humanos pela ingestão dos cistos que são excretados nas fezes das pessoas infectadas. A *Acanthamoeba* que cresce na água, inclusive na água da torneira, pode infectar a córnea e causar cegueira.

Desde 1990, *Balamuthia* tem sido relatada como a causa de abscessos cerebrais, chamados de encefalite amebiana granulomatosa, nos Estados Unidos e em outros países. A ameba quase sempre infecta pessoas imunocomprometidas. Como a *Acanthamoeba*, *Balamuthia* é uma ameba de vida livre encontrada na água e não é transmissível entre seres humanos.

Apicomplexa

Os **Apicomplexa** são imóveis em suas formas maduras e são parasitos intracelulares obrigatórios. Estes protozoários são carac-

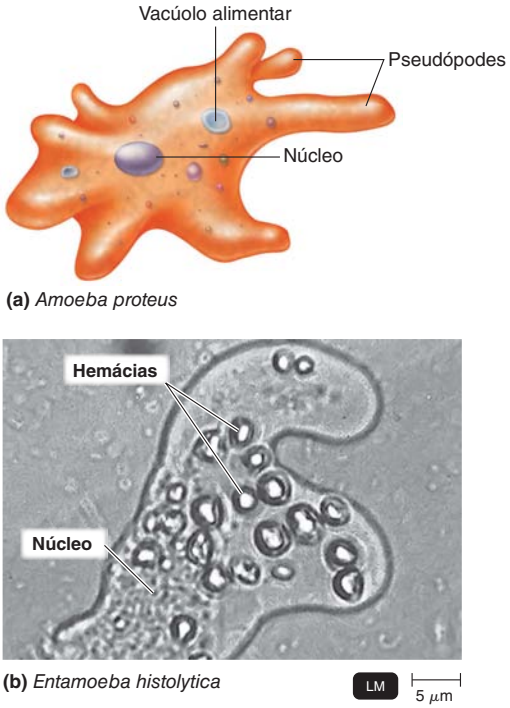


Figura 12.19 Amebas. (a) Para se mover e englobar o alimento, as amebas (como a *Amoeba proteus*) estendem estruturas citoplasmáticas, chamadas de pseudópodes. Os vacúolos alimentares são formados quando os pseudópodes circundam o alimento e o trazem para dentro da célula. **(b)** *Entamoeba histolytica.* A presença de hemácias ingeridas é uma forma de diagnóstico de *Entamoeba.*

P Em que se diferem a disenteria amebiana e a disenteria bacilar?

terizados pela presença de um complexo de organelas especiais nos ápices (extremidades) de suas células (por isso o nome do filo). As organelas desses complexos apicais contêm enzimas que penetram os tecidos dos hospedeiros.

Apicomplexa apresenta um ciclo de vida complexo que envolve a transmissão entre vários hospedeiros. Um exemplo de Apicomplexa é o *Plasmodium*, o agente causador da malária. Essa doença afeta 10% da população mundial, com cerca de 300 a 500 milhões de novos casos por ano. O ciclo de vida complexo do parasito dificulta o desenvolvimento de uma vacina contra a malária.

O Plasmodium cresce por reprodução sexuada em mosquitos *Anopheles* (**Figura 12.20**). Quando um *Anopheles* carreando o estágio infeccioso do *Plasmodium,* chamado de **esporozoíto**, pica um ser humano, os esporozoítos podem ser injetados e transmitidos. Os esporozoítos sofrem esquizogonia nas células hepáticas e produzem milhares de progênies, chamadas de **merozoítos**, os quais infectam hemácias. Os trofozoítos jovens assemelham-se a um anel, no qual o núcleo e o citoplasma são visíveis. Esse estágio é denominado **estágio de anel** (ver Figura 23.25b, p. 665). Por fim, as hemácias rompem-se e liberam mais merozoítos. Durante a liberação dos merozoítos há também a liberação de seus dejetos metabólicos, que causam febre e calafrios. A maioria dos merozoítos infecta novas hemácias e perpetua seu ciclo de reprodução assexuada. Contudo, alguns se desenvolvem em formas sexuais masculinas e femininas (gametócitos). Embora os gametócitos em si não causem danos adicionais, eles podem ser capturados pela picada de outro mosquito *Anopheles*, podendo, em seguida, penetrar no intestino do mosquito e iniciar o seu ciclo sexual. A progênie pode, então, ser injetada em um novo hospedeiro humano pela picada do mosquito.

O mosquito é o **hospedeiro definitivo**, uma vez que ele abriga o estágio de reprodução sexuada do *Plasmodium.* O hospedeiro no qual o parasito se reproduz assexuadamente (neste caso, o ser humano) é o **hospedeiro intermediário**.

A malária é diagnosticada em laboratório por observação microscópica de esfregaços de sangue para a presença de *Plasmodium* (ver Figura 23.25, p. 665). Uma característica peculiar da malária é que o intervalo entre os períodos de febre causada pela liberação dos merozoítos é sempre o mesmo para certa espécie de *Plasmodium* e é sempre múltiplo de 24 horas. A razão e o mecanismo para tal precisão têm intrigado os cientistas. Afinal, por que um parasito necessita de um relógio biológico? O desenvolvimento do *Plasmodium* é regulado pela temperatura corporal do hospedeiro, o que normalmente varia em um período de 24 horas. O cuidadoso "cronômetro" do parasito assegura que os gametócitos estarão maduros à noite, quando os *Anopheles* se alimentam, facilitando, assim, a transmissão do parasito para um novo hospedeiro.

Outro Apicomplexa parasito de hemácias é *Babesia microti*, que causa febre e anemia em indivíduos imunossuprimidos. Nos Estados Unidos, ela é transmissível através da picada do carrapato *Ixodes scapularis*.

Toxoplasma gondii é outro Apicomplexa parasito intracelular de seres humanos. O ciclo de vida desse parasito envolve gatos domésticos. Os trofozoítos, chamados de **taquizoítos**, reproduzem-se sexuada e assexuadamente em gatos infectados, e os **oocistos**, cada um contendo oito esporozoítos, são excretados nas fezes. Se os oocistos são ingeridos pelos seres humanos ou outros animais, os esporozoítos emergem como trofozoítos, os quais podem se reproduzir nos tecidos do novo hospedeiro (ver Figura 23.23, p. 663). *T. gondii* é perigoso para mulheres grávidas, pois pode causar infecções congênitas no útero. O exame dos tecidos e a observação de *T. gondii* são usados para o diagnóstico. Os anticorpos podem ser detectados por ELISA e por testes indiretos de anticorpos fluorescentes (ver Capítulo 18).

Cryptosporidium vive no interior das células que revestem o intestino delgado e pode ser transmissível para os seres humanos através das fezes de bovinos, roedores, cachorros e gatos. Dentro da célula hospedeira, cada *Cryptosporidium* forma quatro oocistos (ver Figura 25.17, p. 734), cada um contendo quatro esporozoítos. Quando os oocistos se rompem, os esporozoítos podem infectar novas células do hospedeiro ou ser liberados nas fezes. Ver quadro Foco clínico, na p. 347.

Durante a década de 1980, epidemias de diarreia transmissível pela água foram identificadas em todos os continentes, exce-

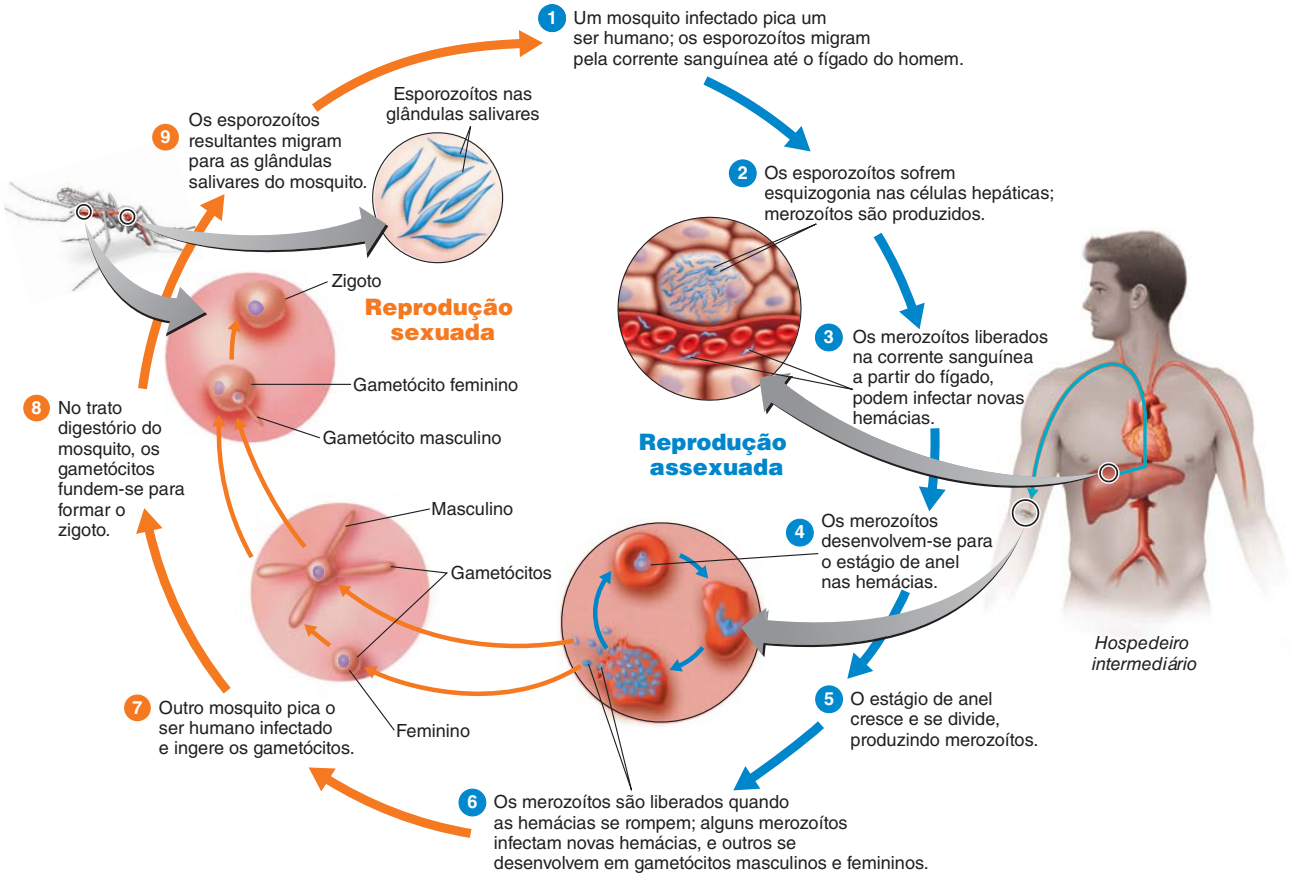


Figura 12.20 O ciclo de vida do *Plasmodium vivax*, o apicomplexo que causa a malária. A reprodução assexuada (esquizogonia) do parasito ocorre no fígado e nas hemácias de um hospedeiro humano. A reprodução sexuada ocorre no intestino de um *Anopheles* após o mosquito ter ingerido os gametócitos.

P Qual é o hospedeiro definitivo do *Plasmodium*?

to na Antártica. O agente causador foi erroneamente identificado como uma cianobactéria, uma vez que os surtos ocorreram durante os meses quentes, e o agente da doença se parecia com uma célula procariótica. Em 1993, o organismo foi identificado como um apicomplexo similar ao *Cryptosporidium*. Em 2013, o novo parasito, *Cyclospora cayetanensis*, foi responsável por 600 casos de diarreia associados ao coentro nos Estados Unidos e no Canadá.

Ciliados

Os **ciliados** possuem cílios que são similares aos flagelos, porém mais curtos. Os cílios são organizados em fileiras precisas sobre as células (**Figura 12.21**). Eles movem-se em harmonia para propelir a célula em seu ambiente e direcionar partículas de alimentos para a boca.

O único ciliado que é um parasito de seres humanos é o *Balantidium coli*, o agente causador de um tipo de disenteria grave, embora rara. Quando o hospedeiro ingere os cistos, eles entram no intestino delgado, onde os trofozoítos são liberados. Os trofozoítos produzem proteases e outras substâncias que destroem as células do hospedeiro. Alimentam-se das células e de fragmentos de tecidos do hospedeiro. Os cistos são excretados junto com as fezes.

A **Tabela 12.4** lista alguns protozoários parasitos típicos e as doenças que eles causam.

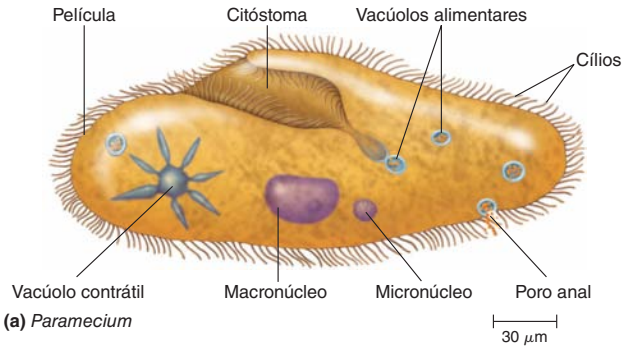
TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique três diferenças entre os protozoários e os animais. **12-10**
- Os protozoários possuem mitocôndrias? **12-11**
- Onde ocorre a reprodução sexuada do *Plasmodium*? **12-12**

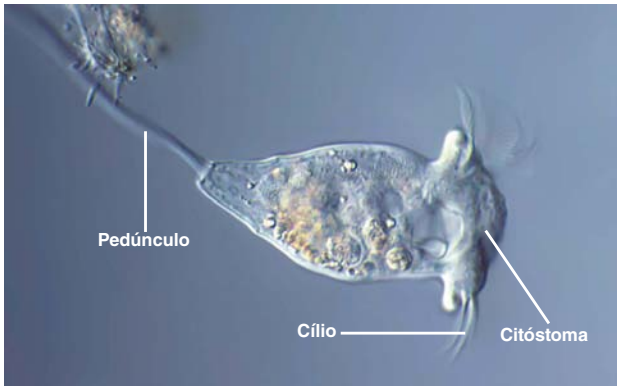
Micetozoários (bolores limosos)

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

12-13 Comparar e diferenciar os micetozoários celulares e os micetozoários plasmodiais.



(a) *Paramecium*



(b) *Vorticella*

Figura 12.21 Ciliados. (a) O *Paramecium* é coberto por fileiras de cílios. Tem estruturas especializadas para ingestão (citóstoma), eliminação de dejetos (poro anal) e regulação da pressão osmótica (vacúolos contráteis). O macronúcleo está envolvido com a síntese de proteínas e outras atividades celulares importantes. O micronúcleo funciona na reprodução sexuada. **(b)** A *Vorticella* adere-se a objetos na água pela base de seu pedúnculo. O pedúnculo tipo mola pode se expandir, permitindo que a *Vorticella* se alimente em diferentes áreas. Os cílios deste organismo estão ao redor do citóstoma.

P Qual ciliado pode causar doença em seres humanos?

Os **micetozoários** são intimamente relacionados às amebas e são agrupados no filo Amoebozoa. Existem dois táxons de micetozoários: celular e plasmodial. Os **micetozoários celulares** são células eucarióticas típicas que se assemelham às amebas. No ciclo de vida dos micetozoários celulares (**Figura 12.22**), as células ameboides vivem e crescem pela ingestão de fungos e bactérias por fagocitose. Os micetozoários celulares são de interesse para os biólogos que estudam migração e agregação celular, pois, quando as condições estão desfavoráveis, um grande número de células ameboides se agrega, formando uma estrutura única. Essa agregação ocorre porque algumas amebas individuais produzem o composto químico AMP cíclico (cAMP), em direção ao qual as outras amebas migram. Algumas células ameboides formam um pedúnculo; outras se aglomeram na extremidade do pedúnculo para formar a cobertura do esporo, e a maioria se diferencia em esporos. Quando os esporos são liberados sob condições desfavoráveis, eles germinam, formando amebas individuais.

Em 1973, um morador de Dallas, Estados Unidos, descobriu uma bolha vermelha pulsando em seu quintal. A mídia anunciou que uma "nova forma de vida" havia sido encontrada. Para algumas pessoas, a "criatura" evocava recordações arrepiantes de clássicos de ficção científica. Contudo, antes que a imaginação fosse muito longe, os biólogos acalmaram todos os temerosos (ou os mais esperançosos). A massa amorfa era meramente um micetozoário plasmodial, eles explicaram. Contudo, o seu tamanho incomum – 46 cm de diâmetro – surpreendeu até mesmo os cientistas.

Os **micetozoários plasmodiais** foram relatados cientificamente pela primeira vez em 1729. Um micetozoário plasmodial existe como massa de protoplasma com muitos núcleos (ele é multinucleado). Essa massa de protoplasma é chamada de **plasmódio** (**Figura 12.23**). O plasmódio inteiro move-se como uma ameba gigante; ele engloba detritos orgânicos e bactérias. Os biólogos descobriram que proteínas semelhantes a músculos formam microfilamentos, que são responsáveis pelos movimentos do plasmódio.

Quando os micetozoários plasmodiais são desenvolvidos em condições de laboratório, um fenômeno chamado de **fluxo citoplasmático** é observado, durante o qual o protoplasma dentro do plasmódio move-se e muda tanto de direção quanto de velocidade, de maneira que o oxigênio e os nutrientes sejam igualmente distribuídos. O plasmódio continua a crescer enquanto houver alimento e umidade suficiente para que possa prosperar.

Quando o alimento e a umidade estão disponíveis em quantidades pequenas, o plasmódio separa-se em vários grupos de protoplasmas; cada um desses grupos forma um esporângio pedunculado, onde os esporos haploides (uma forma de repouso e resistência dos micetozoários) se desenvolvem. Quando as condições melhoram, esses esporos germinam, fundem-se para formar células diploides, e se desenvolvem em um plasmódio multinucleado.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os micetozoários são classificados com as amebas e não com os fungos? **12-13**

Helmintos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

12-14 Listar as características distintivas dos helmintos parasitos.

12-15 Fornecer uma razão para o elaborado ciclo de vida dos vermes parasitos.

12-16 Listar as características das duas classes de platelmintos parasitos e apresentar um exemplo de cada.

12-17 Descrever uma infecção parasítica na qual os seres humanos sejam o hospedeiro definitivo, o hospedeiro intermediário ou ambos.

12-18 Listar as características dos nematódeos parasitos e dar exemplos de ovos infecciosos e larvas infecciosas.

12-19 Comparar e diferenciar platelmintos e nematódeos.

Tabela 12.4 Alguns protozoários patogênicos representativos

Reino	Filo	Patógenos humanos	Características distintivas	Doença	Fonte de infecções humanas	Página
Excavatal	Diplomonadídeos	*Giardia intestinalis*	Dois núcleos, oito flagelos	Enterite por giárdia	Contaminação fecal de água potável	733
	Parabasalídeos	*Trichomonas vaginalis*	Sem estágio de encistamento	Uretrite, vaginite	Contato com corrimento vaginal-uretral	765
	Euglenozoa	*Leishmania*	Forma flagelada em flebotomíneos; forma ovoide em hospedeiros invertebrados;	Leishmaniose	Picada de flebotomíneos (*Phlebotomus*)	667
		Naegleria fowleri	Formas flageladas e ameboides	Meningoencefalite	Águas recreacionais (durante a natação)	629
		Trypanosoma cruzi	Membrana ondulante	Doença de Chagas	Picada de *Triatoma* ("inseto beijador"/barbeiro)	662
		T. brucei gambiense, T. b. rhodesiense		Tripanossomíase africana	Picada da mosca tsé-tsé	327
Não classificado	Amoebozoa	*Acanthamoeba*	Pseudópodes	Ceratite	Água	603
		Entamoeba histolytica, E. dispar		Disenteria amebiana	Contaminação fecal de água potável	735
		Balamuthia		Encefalite	Água	—
Chromalveolata	Apicomplexa	*Babesia microti*	O ciclo de vida complexo pode requerer múltiplos hospedeiros	Babesiose	Animais domésticos, carrapatos	668
		Cryptosporidium		Diarreia	Água, seres humanos, outros animais	734
		Cyclospora		Diarreia	Água	735
		Plasmodium		Malária	Picada do mosquito *Anopheles*	664
		Toxoplasma gondii		Toxoplasmose	Gatos, carne bovina; congênita	663
	Dinoflagelados	*Alexandrium, Pfiesteria*	Fotossintéticos (a maioria)	Paralisia por envenenamento por moluscos; ciguatera	Ingestão de dinoflagelados em moluscos ou peixes	433
	Ciliados	*Balantidium coli*	Apenas ciliados parasitos de seres humanos	Disenteria balantidiana	Contaminação fecal de água potável	—

Muitos animais parasitos passam a vida inteira ou parte dela em seres humanos. A maior parte desses animais pertence a dois filos: Platyhelminthes (vermes achatados) e Nematoda (vermes cilíndricos). Esses vermes são mais comumente chamados de **helmintos**. Existem também espécies de vida livre nestes filos, porém limitaremos a nossa discussão às espécies parasitos. As doenças causadas pelos vermes parasitos são discutidas na Parte IV.

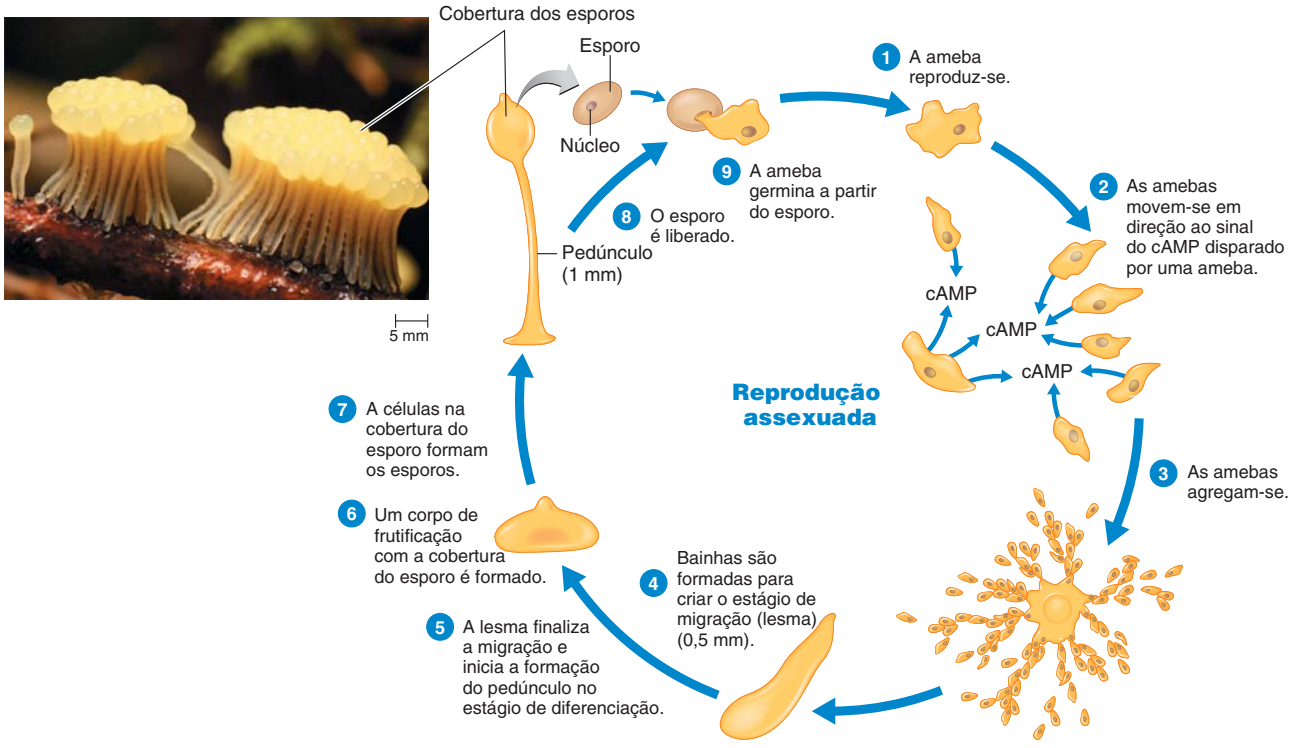


Figura 12.22 O ciclo de vida característico de um micetozoário celular. A micrografia mostra uma cobertura de esporo de *Dictyostelium*.

P Quais características os micetozoários dividem com os protozoários? E com os fungos?

Características dos helmintos

Os helmintos são animais eucarióticos multicelulares que geralmente possuem os sistemas digestório, circulatório, nervoso, excretor e reprodutor. Os helmintos parasitos precisam ser altamente especializados para viver no interior de seus hospedeiros. As generalizações a seguir distinguem os helmintos parasitos de seus parentes de vida livre:

1. *Sistema digestório pode estar ausente.* Podem absorver nutrientes a partir dos alimentos, fluidos corporais e tecidos do hospedeiro.
2. *Sistema nervoso reduzido.* Não necessitam de um sistema nervoso extenso, pois não precisam procurar alimento ou reagir muito ao ambiente. O ambiente no interior de um hospedeiro é relativamente constante.
3. *Seus meios de locomoção são ocasionalmente reduzidos ou completamente ausentes.* Como eles são transferidos de um hospedeiro para outro, não precisam procurar ativamente por um hábitat favorável.
4. *Seu sistema reprodutor é frequentemente complexo.* Um indivíduo produz um grande número de ovos, pelos quais um hospedeiro adequado é infectado.

Ciclo de vida

O ciclo de vida dos helmintos parasitos pode ser extremamente complexo, envolvendo uma sucessão de hospedeiros intermediários para a conclusão de cada estágio **larval** (de desenvolvimento) do parasito e um hospedeiro definitivo para o parasito adulto.

Os helmintos adultos podem ser **dioicos**; os órgãos reprodutores masculinos estão em um indivíduo e os órgãos reprodutores femininos em outro. Nessas espécies, a reprodução ocorre somente quando dois adultos de sexos opostos estão no mesmo hospedeiro.

Os helmintos adultos também podem ser **monoicos** ou **hermafroditas** – o mesmo animal tem órgãos reprodutores masculinos e femininos. Dois hermafroditas podem copular e simultaneamente fertilizar um ao outro. Alguns tipos de hermafroditas autofertilizam-se.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os fármacos utilizados no tratamento contra helmintos parasitos frequentemente são tóxicos para o hospedeiro? **12-14**
- Qual a importância do complicado ciclo de vida dos helmintos parasitos? **12-15**

Platelmintos

Os membros do filo Platyhelminthes, os **vermes achatados**, são dorsoventralmente achatados. As classes dos vermes achatados parasitos incluem os trematódeos e os cestódeos. Esses parasitos causam doenças ou distúrbios de desenvolvimento em uma ampla variedade de animais (**Figura 12.24**).

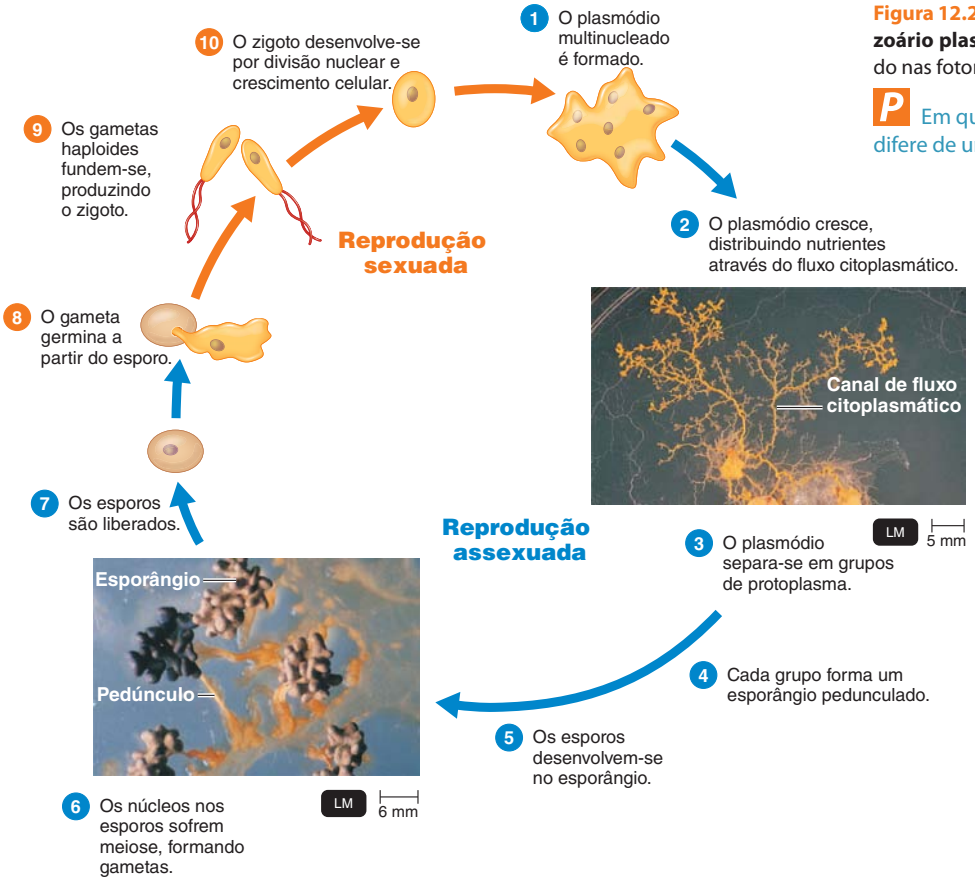


Figura 12.23 O ciclo de vida de um micetozoário plasmodial. Um *Physarum* é retratado nas fotomicrografias.

P Em que um micetozoário celular se difere de um plasmodial?

Trematódeos

Os trematódeos, ou **fascíolas**, frequentemente apresentam corpos achatados, em forma de folha, com uma ventosa ventral e uma ventosa oral (**Figura 12.25**). As ventosas fixam o organismo em um local. Os trematódeos obtêm alimentos ao absorvê-los através de seu revestimento externo inanimado, chamado de **cutícula**. Recebem nomes comuns de acordo com o tecido do hospedeiro definitivo em que o adulto vive (p. ex., fascíola pulmonar, hepática, sanguínea). A fascíola hepática asiática *Clonorchis sinensis* é ocasionalmente observada em imigrantes nos Estados Unidos, mas não pode ser transmitida, pois os seus hospedeiros intermediários não são encontrados naquele país.

Para exemplificar o ciclo de vida de um trematódeo, examinaremos a fascíola pulmonar, *Paragonimus* sp. As espécies de *Paragonimus* são encontradas em todo o mundo. *P. kellicotti*, endêmica nos Estados Unidos, tem sido associada ao consumo de lagostas cruas em viagens de jangada. O verme adulto vive nos bronquíolos dos seres humanos e de outros mamíferos e possui aproximadamente 6 mm de largura e 12 mm de comprimento. Os adultos hermafroditas liberam os ovos no interior dos brônquios. Como a saliva que contém os ovos frequentemente é engolida, os ovos, em geral, são excretados nas fezes do hospedeiro definitivo. Para o ciclo de vida continuar, os ovos precisam alcançar um corpo d'água. Uma série de etapas ocorre para garantir que os vermes adultos possam maturar nos pulmões de um novo hospedeiro. O ciclo de vida é mostrado na **Figura 12.26**.

Figura 12.24 Infecção por um platelminto parasítico. Um aumento na quantidade de trematódeos *Ribeiroia* nos últimos anos têm causado deformidades em rãs. Rãs com múltiplos membros foram encontradas desde Minnesota até a Califórnia, nos Estados Unidos. A cercária do trematódeo infecta os girinos. As metacercárias encistadas deslocam os membros em formação, acarretando o desenvolvimento anormal das patas. O aumento no número de parasitos pode ter sido causado pelo escoamento de fertilizantes, o que aumenta o número de algas que servem de alimento para os caramujos, os hospedeiros intermediários do parasito.

P Qual estágio caudado do parasito vive em um caramujo?

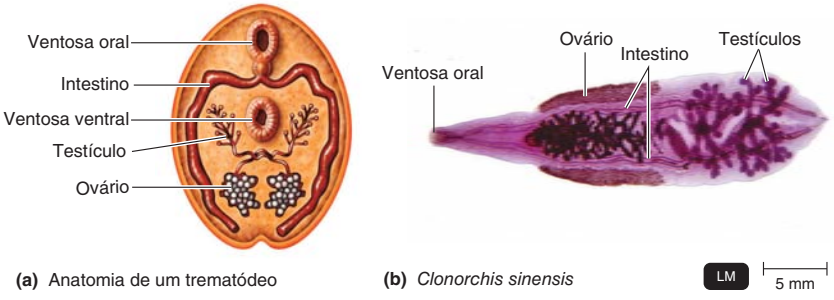


Figura 12.25 Trematódeos. (a) Anatomia geral de um verme adulto, mostrado em secção transversal. As ventosas oral e ventral prendem o trematódeo no hospedeiro. A boca é localizada no centro da ventosa oral. Os trematódeos são hermafroditas; cada animal contém tanto testículos quanto ovários. **(b)** A fascíola hepática asiática *Clonorchis sinensis*. Observe o sistema digestório incompleto. Violentas infestações podem bloquear os ductos biliares no fígado.

P Por que o sistema digestório dos vermes achatados é chamado de "incompleto"?

Em um diagnóstico laboratorial, a saliva e as fezes são examinadas microscopicamente à procura de ovos do verme. A infecção resulta do consumo de crustáceos de água doce malcozidos, e a doença pode ser prevenida por meio do cozimento completo dos caranguejos e lagostins.

As cercárias do fascíola sanguíneo *Schistosoma* não são ingeridas. Em vez disso, elas escavam a pele do hospedeiro humano e entram no sistema circulatório. Os adultos são encontrados em determinadas veias abdominais e pélvicas. A doença esquistossomose é um importante problema de saúde mundial; ela será discutida mais detalhadamente no Capítulo 23 (p. 668).

Cestódeos

Os cestódeos, ou **tênias**, são parasitos intestinais. Sua estrutura é mostrada na **Figura 12.27**. A cabeça, ou **escólex**, tem ventosas para a adesão do parasito à mucosa intestinal do hospedeiro definitivo; algumas espécies também possuem pequenos

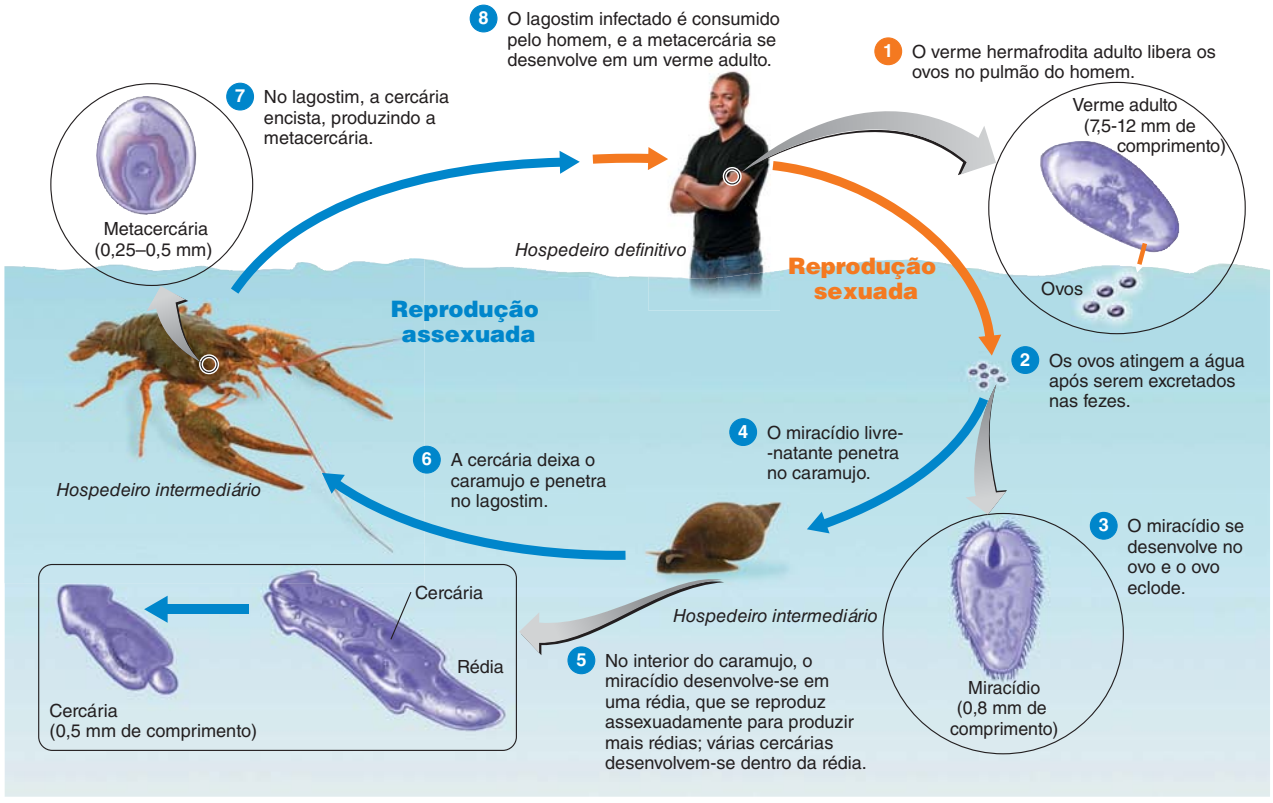


Figura 12.26 O ciclo de vida do fascíola pulmonar *Paragonimus* spp. O trematódeo reproduz-se sexuadamente em seres humanos e assexuadamente em caramujos, seu primeiro hospedeiro intermediário. As larvas encistam no segundo hospedeiro intermediário, lagostins e caranguejos de água doce, e infectam os seres humanos e outros mamíferos quando ingeridas. Ver também o ciclo de vida do *Schistosoma*, na Figura 23.27 (p. 669).

P Qual é a importância deste ciclo de vida complexo para o *Paragonimus*?

FOCO CLÍNICO

A causa mais frequente da diarreia recreacional transmissível pela água

Neste quadro você encontrará uma série de questões que os microbiologistas se perguntam quando tentam diagnosticar uma doença. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. Uma semana após a sua festa de aniversário, Chloe, de 8 anos, apresentou diarreia aquosa, vômito e cólicas abdominais. A mãe de Chloe a levou ao pediatra ao perceber que os sintomas não eram autolimitados.

Quais doenças são possíveis? (*Dica*: ver Doenças em foco 25.2, na p. 726.)

2. As doenças possíveis incluem giardíase, criptosporidiose, infecção diarreica por *Cyclospora* e disenteria amebiana. O pediatra de Chloe coletou uma amostra de fezes da menina e enviou ao laboratório para análise. O resultado da coloração acidorresistente das fezes da menina é mostrado na **Figura A**.

Qual é a doença?

3. A coloração acidorresistente cora os oocistos de *Cryptosporidium* de vermelho, tornando-os, portanto, fáceis de serem identificados. Neste caso, os esporozoítos são visíveis no interior do oocisto, como apontado pela seta. Os oocistos são infecciosos quando imediatamente liberados nas fezes.

O que mais você precisa saber?

4. A festa de aniversário de Chloe foi realizada em um parque aquático comunitário. A mãe de Chloe imediatamente entrou em contato com os familiares das outras crianças que compareceram à festa. Ela descobriu que as outras 20 crianças também apresentaram diarreia aquosa, vômito ou cólicas abdominais. Todas as crianças se recuperaram da infecção 2 a 10 dias após a manifestação dos sintomas.

Como essa doença é transmitida?

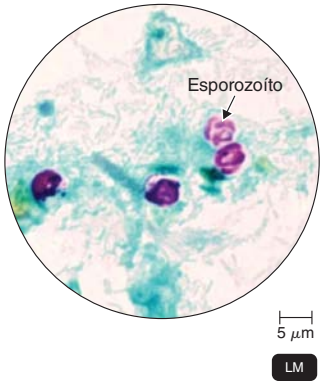


Figura A Coloração acidorresistente das fezes de Chloe.

5. A infecção por *Cryptosporidium* é transmissível pelas vias fecal/oral. Ela resulta da ingestão de oocistos de *Cryptosporidium* pelo consumo de água ou alimentos contaminados por fezes ou pelo contato direto pessoa/pessoa ou animal/pessoa. A dose infecciosa é baixa; estudos alimentares mostraram que a ingestão de somente 10 a 30 oocistos pode causar a infecção em pessoas saudáveis. Foi relatado que pessoas infectadas excretam de 10^8 a 10^9 oocistos em uma única evacuação e excretam estes oocistos até 50 dias após o término da diarreia.

O *Cryptosporidium* é a causa reconhecida mais frequente de surtos de gastrenterites associados a águas recreacionais, mesmo em locais com água tratada. Tornou-se uma doença notificável em 1994 (**Figura B**).

Como surtos de *Cryptosporidium* podem ser prevenidos?

As espécies de *Cryptosporidium* são conhecidas por serem resistentes à maior parte dos desinfetantes químicos, como o cloro. As recomendações para reduzir o risco de infecção incluem o seguinte:

- Não nadar durante duas semanas após apresentar doença diarreica.
- Evitar engolir água da piscina.
- Lavar as mãos após a utilização de banheiros ou troca de fraldas.

Fonte: adaptado de *MMWR* 61(19), 348-352, 18 de maio, 2012.

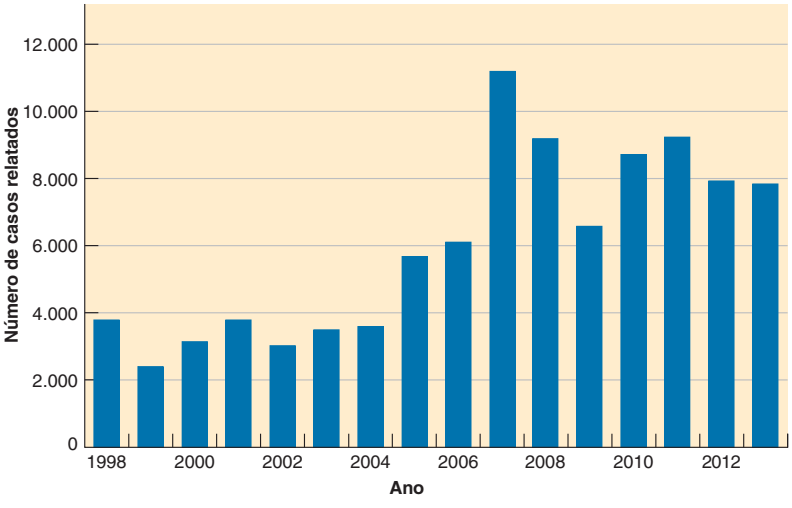


Figura B Casos relatados nos Estados Unidos. CDC, 2014.

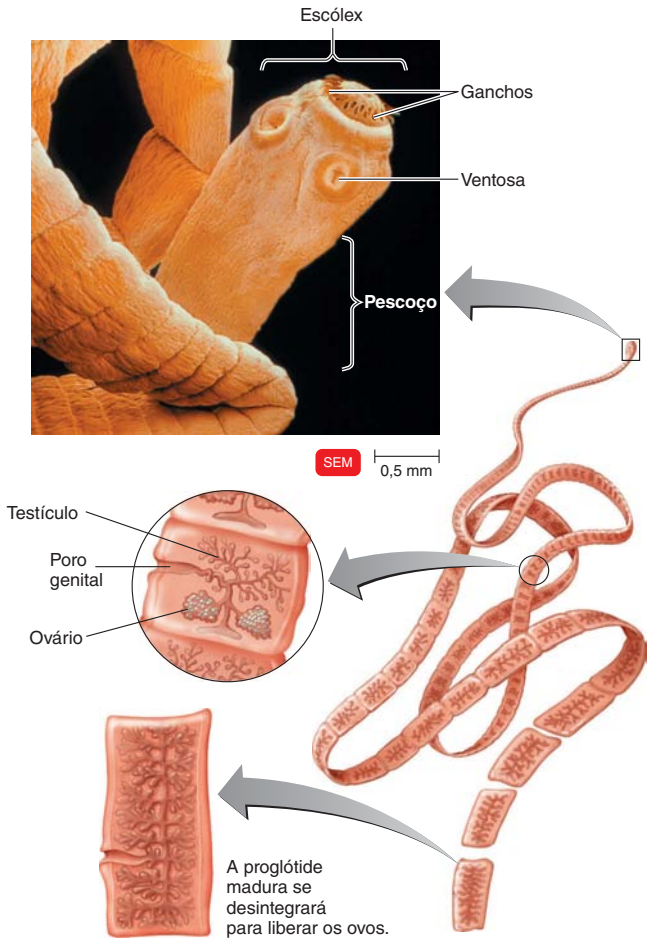


Figura 12.27 Anatomia geral de uma tênia adulta. O escólex, mostrado na micrografia, consiste em ventosas e ganchos que se fixam aos tecidos do hospedeiro. O corpo aumenta em comprimento à medida que novas proglótides são formadas no pescoço. Cada proglótide madura contém testículos e ovários.

P Quais as semelhanças entre trematódeos e tênias?

ganchos para se fixarem. As tênias não ingerem os tecidos de seus hospedeiros; na verdade, elas não possuem sistema digestório. Para obter nutrientes no intestino delgado, elas absorvem o alimento através de sua cutícula. O corpo consiste em segmentos, chamados de **proglótides**. As proglótides são continuamente produzidas pela região do pescoço do escólex enquanto este estiver vivo e aderido. Cada proglótide madura contém os órgãos reprodutores masculino e feminino. As proglótides maduras que contêm os ovos são as mais afastadas do escólex. As proglótides maduras são essencialmente bolsas de ovos, e cada uma delas é infecciosa para o hospedeiro intermediário apropriado.

Seres humanos como hospedeiros definitivos Os adultos de *Taenia saginata*, a tênia do gado, vivem em seres humanos e podem chegar a 6 m de comprimento. O escólex mede cerca de 2 mm de comprimento e é seguido por milhares de proglótides. As fezes de um indivíduo infectado contêm proglótides maduras, cada uma com milhares de ovos. À medida que as proglótides se movimentam em zigue-zague se esquivando do material fecal, elas aumentam as suas chances de serem ingeridas por um animal que esteja pastando. Após a ingestão pelo gado, as larvas saem dos ovos e perfuram a parede intestinal. As larvas migram para o músculo (carne), onde se encistam como **cisticercos**. Quando os cisticercos são ingeridos por uma pessoa, tudo, com exceção do escólex, é digerido. O escólex ancora-se no intestino delgado e começa a produzir proglótides.

O diagnóstico da infecção por tênia em seres humanos tem como base a presença de proglótides maduras e ovos nas fezes. Os cisticercos podem ser detectados macroscopicamente na carne; sua presença é referida como "carne com sarampo". A inspeção da carne de boi destinada ao consumo humano para detectar a presença de "sarampo" é uma maneira de se prevenir as infecções por tênia. Outro modo de prevenção é evitar o uso de dejetos humanos sem tratamento, como fertilizante em pastos.

Os seres humanos são os únicos hospedeiros definitivos conhecidos da tênia da carne de porco, *Taenia solium*. Os vermes adultos que vivem no intestino humano produzem os ovos, que são disseminados através das fezes. Quando os ovos são ingeridos por porcos, a larva do helminto encista nos músculos do animal; o homem se infecta quando ingere carne de porco malcozida. O ciclo homem-porco-homem da *T. solium* é comum na América Latina, na Ásia e na África. Nos Estados Unidos, contudo, a *T. solium* praticamente não existe nos porcos; o parasito é transmissível de pessoa para pessoa. Os ovos liberados por uma pessoa e ingeridos por outra eclodem, e as larvas encistam no cérebro e em outras partes do corpo, causando a cisticercose (ver Figura 25.20, p. 736). O indivíduo infectado pelas larvas de *T. solium* atua como hospedeiro intermediário. Cerca de 7% das poucas centenas de casos notificados nos últimos anos nos Estados Unidos foram adquiridos por pessoas que nunca estiveram fora do país. Elas podem ter sido infectadas através do contato domiciliar com pessoas que tenham nascido em, ou viajado para, outros países.

Seres humanos como hospedeiros intermediários Os seres humanos são os hospedeiros intermediários de *Echinococcus granulosus*, mostrado na **Figura 12.28.** Cães e coiotes são os hospedeiros definitivos dessa minúscula (2 a 8 mm) tênia.

1. Os ovos são excretados nas fezes.
2. Os ovos são ingeridos por veados, ovelhas ou seres humanos. O homem também pode ser infectado pela contaminação das mãos com fezes de cães ou através da saliva de um cão que tenha se lambido.
3. Os ovos eclodem no intestino delgado do homem, e as larvas migram para o fígado ou para os pulmões.
4. A larva se torna um **cisto hidático**. O cisto contém "cápsulas prolígeras" nas quais milhares de escóleces podem ser produzidos.
5. O hospedeiro humano representa o final do trajeto para o parasito, mas na natureza os cistos poderiam estar em um veado, que poderia ser comido por um lobo.
6. Os escóleces são capazes de aderir-se ao intestino do lobo e produzir proglótides.

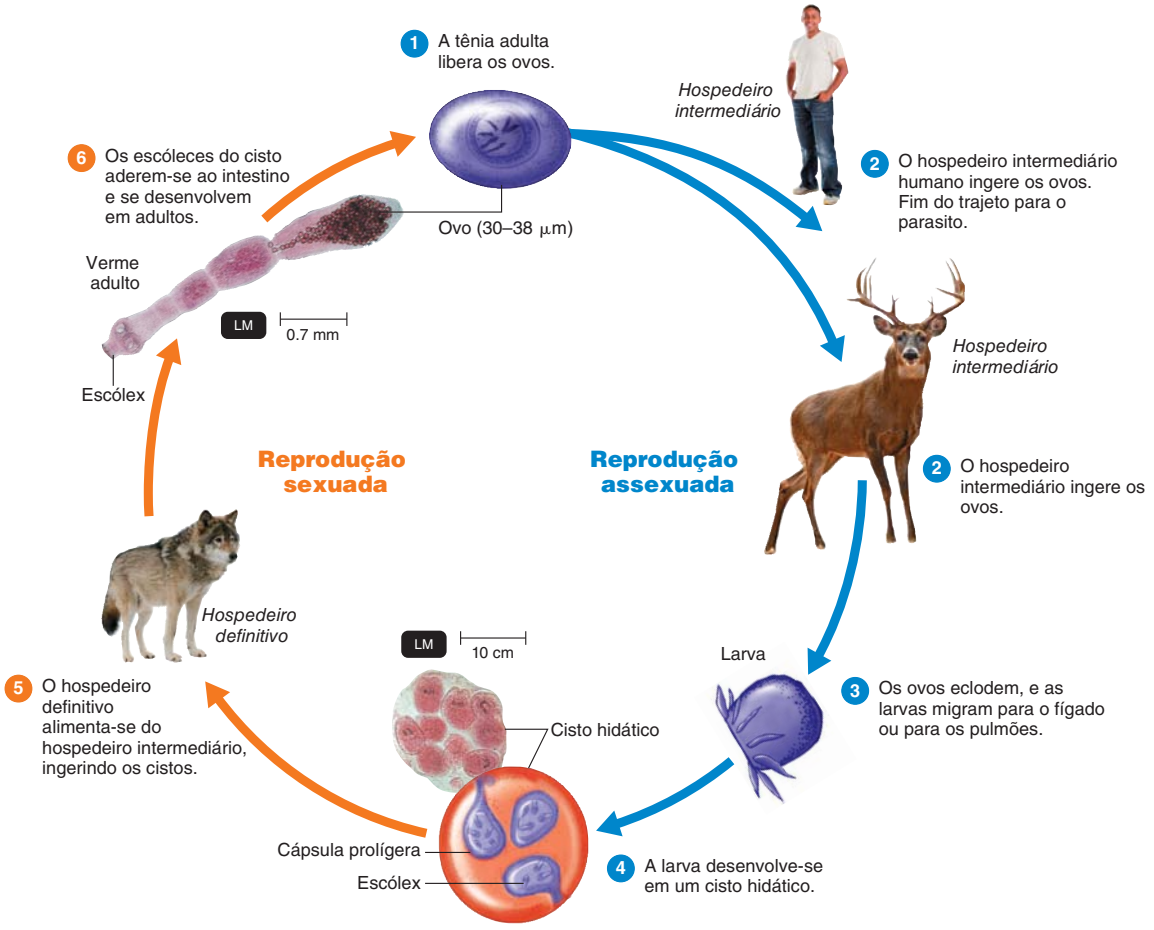


Figura 12.28 O ciclo de vida do verme *Echinococcus* spp. Os cães são os hospedeiros definitivos mais comuns de *E. granulosus*. Infecções por *E. multilocularis* em seres humanos são raras. O parasito pode completar seu ciclo de vida somente se o cisto for ingerido por um hospedeiro definitivo que se alimenta do hospedeiro intermediário.

P Por que não infectar um ser humano é um benefício para o *Echinococcus*?

Muitas vezes, o diagnóstico de cistos hidáticos é realizado apenas em autópsias, embora o raio X seja capaz de detectá-los (ver Figura 25.21, p. 738).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Diferencie *Paragonimus* de *Taenia*. **12-16**

Nematódeos

Os membros do filo Nematoda, os **vermes cilíndricos**, são cilíndricos e afilados em cada uma das extremidades. Eles possuem um sistema digestório *completo*, consistindo em boca, intestino e ânus. A maior parte das espécies é dioica. Os machos são menores do que as fêmeas e têm uma ou duas **espículas** endurecidas em sua extremidade posterior. As espículas são usadas para guiar o esperma ao poro genital feminino.

Algumas espécies de nematódeos são de vida livre no solo e na água, e outras são parasitos de plantas e animais. Alguns nematódeos passam o ciclo de vida inteiro, do ovo ao adulto maduro, em um único hospedeiro.

Os nematódeos intestinais são as causas mais comuns de doenças infecciosas crônicas. Os mais frequentes são os *Ascaris*, os ancilostomídeos e os tricurídeos, que infectam mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo. As infecções por nematódeos em seres humanos podem ser divididas em duas categorias: aquelas em que o ovo é infeccioso e aquelas em que a larva é infecciosa.

Ovos infecciosos para seres humanos

Ascaris lumbricoides é um nematódeo grande (30 cm de comprimento) que infecta mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo (Figura 25.23, p. 739). Trata-se de um organismo dioico que apresenta **dimorfismo sexual**; ou seja, os vermes machos e fêmeas diferem na aparência: o macho é menor e tem a cauda enrolada. O *Ascaris* adulto vive exclusivamente no intestino delgado de seres humanos, alimentando-se principalmente de alimentos semidigeridos. Os ovos, excretados junto com as fezes, podem sobreviver no solo por longos períodos antes de serem acidentalmente ingeridos por outro hospe-

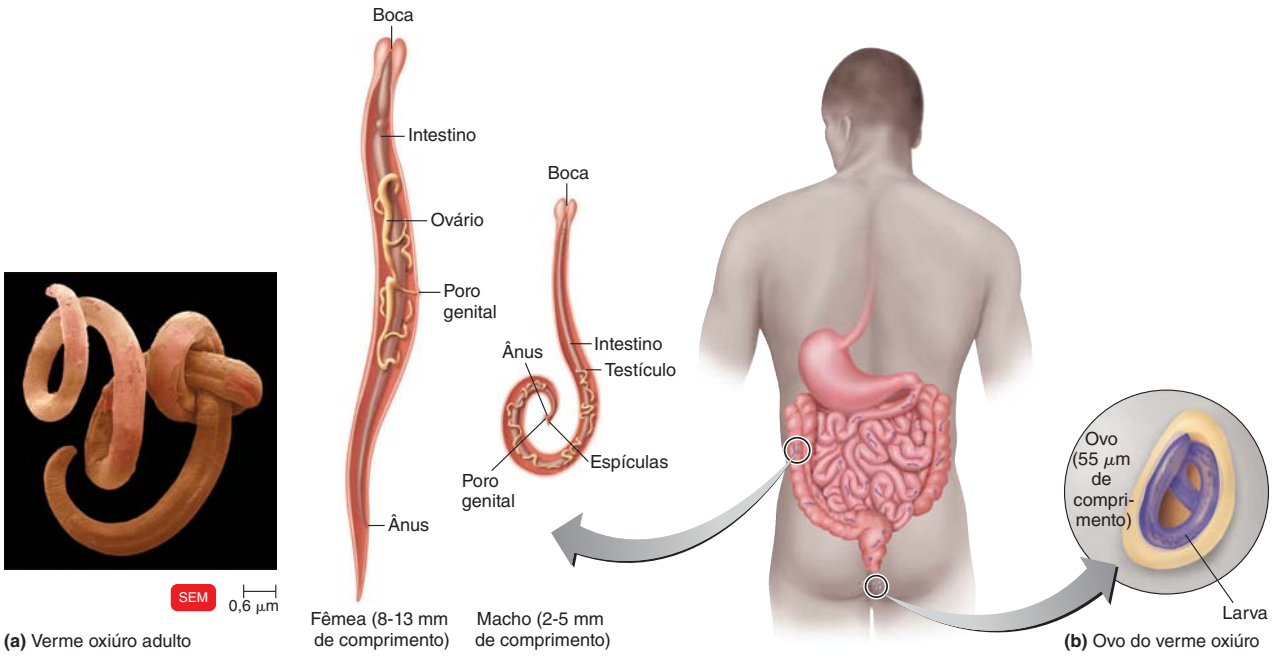


Figura 12.29 O oxiúro *Enterobius vermicularis*. (a) Os vermes oxiúros adultos vivem no intestino grosso de seres humanos. A maior parte dos vermes cilíndricos é dioica, e a fêmea (à esquerda na fotomicrografia) é, na maioria das vezes, distintamente maior do que o macho (à direita). **(b)** Os ovos do verme oxiúro são depositados pela fêmea na região perianal, à noite.

P Os seres humanos são os hospedeiros definitivos ou intermediários dos vermes oxiúros?

deiro. Os ovos eclodem no intestino delgado do hospedeiro. As larvas, então, escavam uma saída do intestino, entram na corrente sanguínea e são carregadas até os pulmões, onde se desenvolvem. As larvas são posteriormente expelidas com a tosse, engolidas, retornando, então, ao intestino delgado, onde se tornam vermes adultos.

O verme cilíndrico que infecta guaxinins, *Baylisascaris procyonis*, é um nematódeo emergente na América do Norte. Os guaxinins são os hospedeiros definitivos, embora o verme adulto também possa viver em cães domésticos. Os ovos são eliminados com as fezes e ingeridos por um hospedeiro intermediário, geralmente um coelho. Os ovos ingeridos eclodem no intestino dos coelhos e de seres humanos. As larvas migram por uma variedade de tecidos, causando a condição chamada de *larva migrans*. A infecção frequentemente resulta em sintomas neurológicos severos ou morte. A *larva migrans* também pode ser causada por *Toxocara canis* (de cães) e *T. cati* (de gatos). Esses animais de companhia são os hospedeiros definitivos e intermediários, porém os seres humanos podem se tornar infectados pela ingestão de ovos de *Toxocara* eliminados nas fezes do animal. Estima-se que 14% da população americana tenha sido infectada. As crianças são mais suscetíveis à infecção provavelmente devido ao contato, por meio de atividades recreacionais, com solo e caixas de areia, onde fezes de animais podem ser encontradas.

Um bilhão de pessoas em todo o mundo estão infectadas com *Trichuris trichiura*, ou "verme-chicote". Os vermes são disseminados de uma pessoa para a outra pela transmissão fecal/oral ou através de alimentos contaminados por fezes. A doença ocorre mais frequentemente em áreas de clima tropical e que possuem práticas de saneamento inadequadas, e entre as crianças.

O verme oxiúro *Enterobius vermicularis* passa a sua vida inteira em um hospedeiro humano (**Figura 12.29**). Os vermes oxiúros adultos são encontrados no intestino grosso. A partir desse órgão, a fêmea migra para o ânus para depositar seus ovos na região perianal. Os ovos podem ser ingeridos pelo hospedeiro ou por outra pessoa através de roupas ou lençóis contaminados.

Larvas infecciosas para seres humanos

Algumas larvas de nematódeos vivem no solo e podem penetrar em um hospedeiro humano diretamente através da pele. Os nematódeos *Strongyloides* são endêmicos no sudeste dos Estados Unidos e Europa, e o CDC recentemente relatou a reemergência dessas infecções. A maioria das infecções limita-se a uma erupção onde o nematódeo penetrou, contudo as larvas podem migrar até o intestino, causando dor abdominal, ou até os pulmões, provocando tosse.

Os ancilostomídeos adultos, *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, vivem no intestino delgado de seres humanos (Figura 25.22, p. 738); os ovos são excretados nas fezes. As larvas desenvolvem-se no solo, onde se alimentam de bactérias. A larva entra no hospedeiro através da penetração na pele. Ela, então, entra nas veias sanguíneas ou linfáticas, sendo

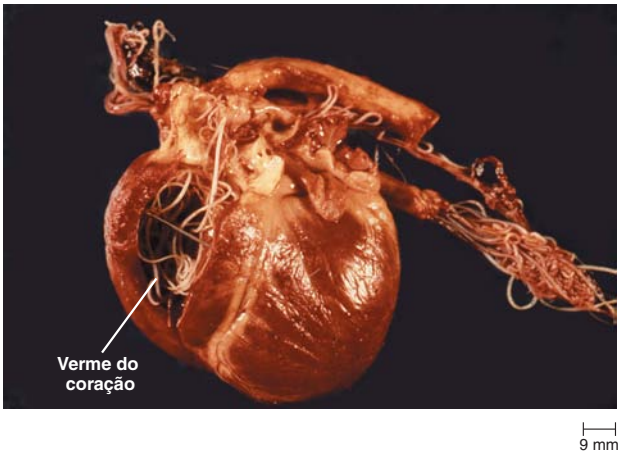


Figura 12.30 O verme do coração *Dirofilaria immitis*. Quatro adultos de *D. immitis* no ventrículo direito do coração de um cão. Cada verme possui de 12 a 30 cm de comprimento.

P Em que os vermes cilíndricos e os vermes achatados diferem?

transportada para os pulmões. A larva é expelida com a tosse, engolida e, por fim, levada para o intestino delgado.

A triquinose é causada por um nematódeo que o hospedeiro adquire ao ingerir larvas sob a forma de cistos na carne malcozida de animais infectados (ver p. 740). O nematódeo *Dirofilaria immitis* é disseminado de um hospedeiro a outro através da picada de mosquitos *Aedes*. Ele afeta principalmente cães e gatos, mas pode infectar a pele, a conjuntiva ou os pulmões de seres humanos. As larvas injetadas pelo mosquito migram para vários órgãos, nos quais amadurecem e tornam-se vermes adultos. O verme parasito é denominado **verme do coração**, pois o estágio adulto frequentemente está localizado no coração do hospedeiro, podendo matá-lo por insuficiência cardíaca congestiva (**Figura 12.30**). A doença ocorre em todos os continentes, exceto na Antártica. A bactéria *Wolbachia* parece ser essencial para o desenvolvimento de embriões do verme (ver quadro no Capítulo 11, p. 297).

Quatro gêneros de vermes cilíndricos denominados *anisaquídeos*, ou vermes com movimentos em ziguezague, podem ser transmitidos ao homem por peixes e lulas infectados. As larvas anisaquídeas encontram-se nos mesentérios intestinais dos peixes e migram para o músculo quando o peixe morre. O congelamento ou o completo cozimento do peixe mata as larvas.

A **Tabela 12.5**, na página 352, lista helmintos parasitos representativos de cada filo e classe, e as doenças que eles causam.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é o hospedeiro definitivo para *Enterobius*? **12-17**
- Qual estágio de *Dirofilaria immitis* é infeccioso para cães e gatos? **12-18**
- Você encontra um verme parasito na fralda de um bebê. Como pode saber se é *Taenia* ou *Necator*? **12-19**

Artrópodes como vetores

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

12-20 Definir *vetor artrópode*.

12-21 Diferenciar carrapatos de mosquitos e identificar as doenças transmissíveis por eles.

Os artrópodes são animais caracterizados pela presença de corpos segmentados, esqueletos externos rígidos e patas articuladas. Com aproximadamente um milhão de espécies, esse é o maior filo do reino animal. Embora não sejam micróbios, descreveremos os artrópodes brevemente, pois alguns sugam sangue de seres humanos e de outros animais e podem transmitir doenças microbianas durante esse processo. Os artrópodes que transportam microrganismos patogênicos são chamados de **vetores**. A sarna e a pediculose são doenças causadas por artrópodes (ver Capítulo 21, pp. 597-598).

Classes representantes de artrópodes incluem:

- Arachnida (oito patas): aranhas, ácaros, carrapatos
- Crustacea (quatro antenas): caranguejos, lagostim
- Insecta (seis patas): abelhas, moscas, piolhos

A **Tabela 12.6** lista os artrópodes que são vetores importantes, e as **Figuras 12.31** e **12.32** ilustram alguns deles. Esses insetos e carrapatos residem em animais somente quando estão se alimentando. Uma exceção a essa regra é o piolho, que passa a vida inteira em seus hospedeiros e não pode sobreviver por muito tempo longe deles.

Alguns vetores são apenas mecanismos de transporte para patógenos. Por exemplo, as moscas domésticas depositam seus ovos em matéria orgânica em decomposição, como fezes. Durante esse processo, a mosca pode captar um patógeno em suas patas ou corpo e transportá-lo para nossos alimentos.

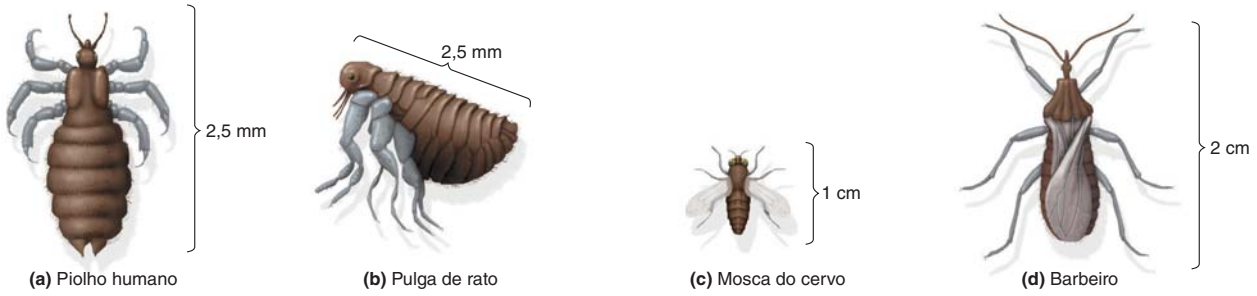
Alguns parasitos multiplicam-se em seus vetores. Quando isso acontece, os parasitos podem se acumular nas fezes ou na saliva do vetor. Um grande número de parasitos pode, então, ser depositado sobre ou no interior do hospedeiro enquanto o vetor estiver se alimentando. A espiroqueta que causa a doença de Lyme é transmissível por carrapatos dessa

(a) Mosquito

(b) Carrapato

Figura 12.31 Mosquitos e carrapatos hematófagos. Os mosquitos são vetores para diversos patógenos humanos, incluindo febre amarela, malária e vírus do Oeste do Nilo. Os carrapatos são os vetores da doença de Lyme.

P Quando um vetor também é um hospedeiro definitivo?



(a) Piolho humano **(b)** Pulga de rato **(c)** Mosca do cervo **(d)** Barbeiro

Figura 12.32 Artrópodes vetores. **(a)** O piolho humano, *Pediculus*. **(b)** A pulga-do-rato, *Xenopsylla*. **(c)** A mosca do cervo, *Chrysops*. **(d)** Barbeiro, *Triatoma*.

P Dê o nome de um patógeno transportado por cada um desses vetores.

Tabela 12.5 Helmintos parasitos representativos

Filo	Classe	Parasitos humanos	Hospedeiro intermediário	Sítio no hospedeiro definitivo	Estágio de transmissão a seres humanos; métodos	Doença	Figura de referência
Platyhelminthes	**Trematoda**	*Paragonimus*	Caramujos e lagostins de água doce	Seres humanos; pulmões	Metacercária em crustáceos; ingestão	Paragonimíase (fascíola pulmonar)	12.26
		Schistosoma	Caramujos de água doce	Seres humanos	Cercárias; penetração através da pele	Esquistossomíase	23.27 23.28
	Cestoda	*Echinococcus granulosus*	Seres humanos	Cães e outros animais; intestinos	Ovos oriundos de outros animais; ingestão	Hidatidose	12.28 25.21
		Taenia saginata	Gado	Seres humanos; intestino delgado	Cisticercos na carne bovina; ingestão	Teníase	—
		Taenia solium	Seres humanos; suínos	Seres humanos	Ovos; ingestão	Neurocisticercose	25.20
Nematoda		*Ancylostoma duodenale*	—	Seres humanos; intestino delgado	Larvas; penetração através da pele	Ancilostomíase	25.22
		Anisaquídeos	Peixes marinhos e lulas	Mamíferos marinhos	Larvas em peixes; ingestão	Anisaquíase (vermes do sashimi)	—
		Ascaris lumbricoides	—	Seres humanos; intestino delgado	Ovos; ingestão	Ascaridíase	25.23
		Baylisascaris procyonis	Coelhos	Guaxinins; intestino grosso	Ovos; ingestão	Bailisascaríase	—
		Enterobius vermicularis	—	Seres humanos; intestino grosso	Ovos; ingestão	Oxiuríase	12.29

(*continua*)

Tabela 12.5 Helmintos parasitos representativos (*Continuação*)

Filo	Classe	Parasitos humanos	Hospedeiro intermediário	Sítio no hospedeiro definitivo	Estágio de transmissão a seres humanos; métodos	Doença	Figura de referência
		Necator americanus	—	Seres humanos; intestino delgado	Larvas; penetração através da pele	Ancilostomíase	—
Nematoda		*Strongyloides stercoralis*	Solo	Seres humanos	Larvas; penetração através da pele	Estrongiloidíase	—
		Trichinella spiralis	Seres humanos e outros mamíferos	Seres humanos; intestino delgado	Ovos; ingestão	Triquinelose	25.25
		Trichuris trichiura	—	Seres humanos, suínos e outros mamíferos; intestino delgado	Larvas; ingestão	Tricuríase	25.24
		Toxocara canis, T. cati	Cães, gatos	Cães, gatos; intestino delgado	Ovos; ingestão	Toxocaríase	—

maneira (ver Capítulo 23, p. 625), e o vírus do Oeste do Nilo é transmissível da mesma forma por mosquitos (ver Capítulo 22, p. 625).

Como discutido anteriormente, o *Plasmodium* é um exemplo de parasito que necessita que o seu vetor seja também o hospedeiro definitivo. O *Plasmodium* reproduz-se sexuadamente apenas no intestino de um mosquito *Anopheles*. O *Plasmodium* é introduzido no interior de um hospedeiro humano junto com a saliva do mosquito, que atua como anticoagulante, mantendo o fluxo sanguíneo.

Para a eliminação das doenças transmissíveis por vetores, o foco dos programas de saúde é na erradicação desses vetores.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Os vetores podem ser divididos em três principais tipos, de acordo com os papéis que desempenham para o parasito. Liste os três tipos de vetores e a doença transmissível por cada um. **12-20**
- Suponha que você tenha visto um artrópode em seu braço. Como você pode determinar se ele é um carrapato ou uma pulga? **12-21**

Tabela 12.6 Artrópodes importantes como vetores de doenças humanas

Classe	Ordem	Vetor	Doença	Figura de referência
Arachnida	Acari (ácaros e carrapatos)	*Dermacentor* (carrapato)	Febre maculosa das Montanhas Rochosas	—
		Ixodes (carrapato)	Doença de Lyme, babesiose, erliquiose	12.31
		Ornithodorus (carrapato)	Febre intermitente	—
Insecta	Anoplura (piolhos sugadores)	*Pediculus* (piolho de seres humanos)	Tifo epidêmico, febre recorrente	12.32a
	Siphonaptera (pulgas)	*Xenopsylla* (pulga de rato)	Tifo murino endêmico, praga	12.32b
	Diptera (moscas e mosquitos)	*Chrysops* (mosca do cervo)	Tularemia	12.32c
		Aedes (mosquito)	Dengue, febre amarela, verme do coração	12.31
		Anopheles (mosquito)	Malária	–
		Culex (mosquito)	Encefalite por arbovírus	–
		Glossina (mosca tsé-tsé)	Tripanossomíase africana	–
	Hemiptera (insetos sugadores)	*Triatoma* (barbeiro)	Doença de Chagas	12.32d

Resumo para estudo

Fungos (pp. 320-331)

1. Micologia é o estudo dos fungos.
2. O número de infecções fúngicas graves está aumentando.
3. Os fungos são aeróbios ou anaeróbios facultativos quimio-heterotróficos.
4. A maioria dos fungos é decompositora; alguns são parasitos de plantas e animais.

Características dos fungos (pp. 321-325)

5. O talo de um fungo consiste em filamentos de células denominados hifas; uma massa de hifas é chamada de micélio.
6. Leveduras são fungos unicelulares. Para se reproduzir, as leveduras que realizam fissão se dividem simetricamente, ao passo que as leveduras que realizam brotamento se dividem assimetricamente.
7. Os brotos que não se separam da célula parental formam pseudo-hifas.
8. Os fungos dimórficos patogênicos são leveduriformes a 37°C e filamentosos a 25°C.
9. Os fungos são classificados de acordo com o rRNA.
10. Esporangiósporos e conidiósporos são produzidos assexuadamente.
11. Esporos sexuais geralmente são produzidos em resposta a circunstâncias especiais, frequentemente durante mudanças ambientais.
12. Os fungos são capazes de crescer em ambientes ácidos, com pouca umidade e aeróbios.
13. Eles são capazes de metabolizar carboidratos complexos.

Fungos de importância médica (pp. 325-327)

14. Os zigomicetos possuem hifas cenocíticas e produzem esporangiósporos e zigósporos.
15. Os microsporídios não possuem mitocôndrias e microtúbulos; causam diarreia em pacientes com Aids.
16. Os ascomicetos possuem hifas septadas e produzem ascósporos e frequentemente conidiósporos.
17. Os basidiomicetos possuem hifas septadas e produzem basidiósporos; alguns produzem conidiósporos.
18. Os fungos telemórficos produzem esporos sexuados e assexuados; os fungos anamórficos produzem apenas esporos assexuados.

Doenças fúngicas (pp. 327-330)

19. Micoses sistêmicas são infecções fúngicas invasivas quem afetam muitos tecidos e órgãos.
20. As micoses subcutâneas são infecções fúngicas que ocorrem abaixo da pele.
21. Micoses cutâneas afetam tecidos contendo queratina, como cabelo, unhas e pele.
22. Micoses superficiais são localizadas nos fios de cabelo e nas células superficiais da pele.
23. Micoses oportunistas são causadas por fungos que normalmente não são patogênicos.
24. Micoses oportunistas podem infectar qualquer tecido. No entanto, elas geralmente são sistêmicas.

Impactos econômicos dos fungos (pp. 330-331)

25. *Saccharomyces* e *Trichoderma* são utilizados na produção de alimentos.
26. Fungos são utilizados para controle biológico de pragas.
27. A deterioração causada por fungos em frutas, grãos e vegetais é mais comum que a deterioração desses produtos causada por bactérias.
28. Muitos fungos causam doenças em plantas.

Liquens (pp. 331-332)

1. Um líquen é uma associação mutualística entre uma alga (ou cianobactéria) e um fungo.
2. O processo de fotossíntese realizado pela alga fornece carboidratos para os liquens; o fungo fornece um suporte.
3. Os liquens colonizam hábitats que são inadequados para o crescimento individual das algas ou dos fungos.
4. Os liquens podem ser classificados com base em sua morfologia como crustosos, foliosos ou fruticosos.

Algas (pp. 332-337)

1. As algas são unicelulares, filamentosas ou multicelulares (talos).
2. A maioria das algas vive em ambientes aquáticos.

Características das algas (pp. 332-334)

3. As algas são eucarióticas e a maioria é fotoautotrófica.
4. O talo das algas multicelulares geralmente consiste em uma haste, uma estrutura de fixação e lâminas folhosas.
5. As algas reproduzem-se assexuadamente por divisão celular e fragmentação.
6. Muitas algas reproduzem-se sexuadamente.
7. Algas fotoautotróficas produzem oxigênio.
8. As algas são classificadas de acordo com suas estruturas e pigmentos.

Filos selecionados de algas (pp. 334-336)

9. As algas marrons (*kelp*) podem ser coletadas para extração da algina.
10. As algas vermelhas crescem em regiões mais profundas do oceano em comparação com outras algas.
11. As algas verdes possuem celulose e clorofilas *a* e *b* e armazenam amido.
12. As diatomáceas são unicelulares e possuem parede celular de pectina e sílica; algumas produzem neurotoxina.
13. Os dinoflagelados produzem neurotoxinas que causam paralisia por envenenamento por moluscos e ciguatera.
14. Os oomicetos são heterotróficos; eles incluem decompositores e patógenos.

O papel das algas na natureza (pp. 337)

15. As algas são os produtores primários na cadeia alimentar aquática.
16. As algas planctônicas produzem a maioria do oxigênio molecular da atmosfera terrestre.
17. O petróleo representa os restos fósseis de algas planctônicas.
18. As algas unicelulares são simbiontes em animais, como *Tridacna*.

Protozoários (pp. 337-341)

1. Os protozoários são unicelulares, eucarióticos e quimio-heterotróficos.
2. Os protozoários são encontrados no solo e na água e como parte da microbiota normal de animais.

Características dos protozoários (pp. 337-338)

3. A forma vegetativa é chamada de trofozoíto.
4. A reprodução assexuada é por fissão, brotamento ou esquizogonia.
5. A reprodução sexuada é por conjugação.
6. Durante a conjugação ciliada, dois núcleos haploides fundem-se para produzir o zigoto.
7. Alguns protozoários podem produzir um cisto para proteção durante condições ambientais adversas.
8. Os protozoários têm células complexas com película, citóstoma e poro anal.

Protozoários de importância médica (pp. 338-341)

9. *Trichomonas* e *Giardia* não possuem mitocôndrias e apresentam flagelos.
10. Os Euglenozoa movimentam-se por flagelos e não realizam reprodução sexuada; eles incluem o gênero *Trypanosoma*.
11. As amebas incluem os gêneros *Entamoeba* e *Acanthamoeba*.
12. Os Apicomplexa possuem organelas apicais para penetração no tecido do hospedeiro; eles incluem os gêneros *Plasmodium* e *Cryptosporidium*.
13. Os ciliados movimentam-se através de cílios; *Balantidium coli* é o parasito ciliado de seres humanos.

Micetozoários (p. 341-343)

1. Os micetozoários celulares assemelham-se às amebas e ingerem bactérias por fagocitose.
2. Os micetozoários plasmodiais consistem em uma massa multinucleada de protoplasma que engloba restos orgânicos e bactérias à medida que eles se movem.

Helmintos (pp. 342-351)

1. Os vermes achatados parasitos pertencem ao filo Platyhelminthes.
2. Os vermes cilíndricos parasitos pertencem ao filo Nematoda.

Características dos helmintos (p. 344)

3. Os helmintos são animais multicelulares; alguns são parasitos de seres humanos.
4. A anatomia e o ciclo de vida dos helmintos parasitos são modificados para o parasitismo.
5. O estágio adulto de um helminto parasito é encontrado no hospedeiro definitivo.
6. Cada estágio larval de um helminto parasito requer um hospedeiro intermediário.
7. Os helmintos podem ser monoicos ou dioicos.

Platelmintos (pp. 344-349)

8. Os platelmintos são animais achatados dorsoventralmente; os platelmintos parasitos podem não apresentar sistema digestório.
9. Os trematódeos adultos, ou fascíolas, têm uma ventosa oral e uma ventosa ventral, com as quais eles se aderem aos tecidos do hospedeiro.
10. Os ovos de trematódeos eclodem em miracídios livres-natantes, que entram no primeiro hospedeiro intermediário; duas gerações de rédias desenvolvem-se; as rédias tornam-se cercárias, que saem do primeiro hospedeiro e penetram no segundo hospedeiro intermediário; as cercárias encistam na forma de metacercárias; as metacercárias desenvolvem-se em vermes adultos no hospedeiro definitivo.
11. Um cestoda, ou tênia, consiste em um escólex (cabeça) e proglótides.
12. Os seres humanos servem como hospedeiros definitivos para a tênia da carne de boi, e o gado é o hospedeiro intermediário.
13. O homem serve como hospedeiro definitivo e pode ser um hospedeiro intermediário para a tênia do porco.
14. O homem serve como hospedeiro intermediário para o *Echinococcus granulosus*; os hospedeiros definitivos são cães, lobos e raposas.

Nematódeos (pp. 349-351)

15. Os vermes cilíndricos têm um sistema digestório completo.
16. Os nematódeos que infectam seres humanos com seus ovos incluem os vermes *Ascaris, Trichuris* e *Enterobius*.
17. Os nematódeos que infectam seres humanos com suas larvas incluem os ancilóstomos e *Trichinella*.

Artrópodes como vetores (p. 351-353)

1. Animais providos de patas articuladas, como carrapatos e insetos, pertencem ao filo Arthropoda.
2. Os artrópodes que podem carrear doenças são chamados de vetores.
3. As doenças transmissíveis por vetores são eliminadas de maneira mais eficiente por meio do controle ou erradicação dos vetores.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Abaixo encontra-se uma lista de fungos, seus métodos de entrada no corpo e os sítios das infecções que eles causam. Classifique cada tipo de micose como cutânea, oportunista, subcutânea, superficial ou sistêmica.

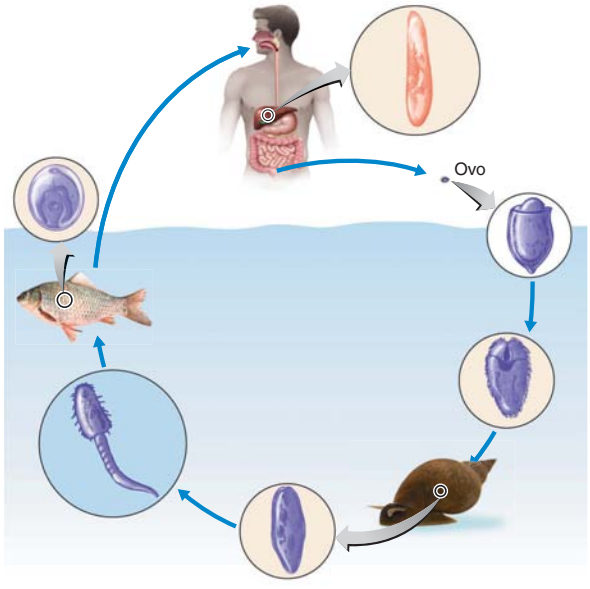
Gênero	Modo de entrada	Sítio de infecção	Micose
Blastomyces	Inalação	Pulmões	(a) _____
Sporothrix	Punção	Lesões ulcerativas	(b) _____
Microsporum	Contato	Unhas	(c) _____
Trichosporon	Contato	Fios de cabelo	(d) _____
Aspergillus	Inalação	Pulmões	(e) _____

2. Uma mistura de culturas de *Escherichia coli* e *Penicilium chrysogenum* é inoculada sobre os seguintes meios de cultura. Em qual meio você espera que cada um cresça? Por quê?
   a. 0,5% de peptona em água de torneira.
   b. 10% de glicose em água de torneira.
3. NOMEIE Identifique as estruturas deste eucarioto que apresenta uma afinidade pela queratina.

4. Discuta brevemente a importância dos liquens na natureza. Discuta brevemente a importância das algas na natureza.
5. Diferencie micetozoário celular e plasmodial. Como cada um consegue sobreviver em condições ambientais adversas?
6. Complete a seguinte tabela:

Filo	Modo de locomoção	Um parasito humano
Metamonada (Diplomonadídeos)	(a) _____	(b) _____
Microsporidia	(c) _____	(d) _____
Amebae	(e) _____	(f) _____
Apicomplexa	(g) _____	(h) _____
Ciliophora	(i) _____	(j) _____
Euglenozoa	(k) _____	(l) _____
Metamonada (Parabasália)	(m) _____	(n) _____

7. Por que é importante que o *Trichomonas* não tenha um estágio em forma de cisto? Cite um protozoário parasito que tenha um estágio em forma de cisto.
8. De quais maneiras os helmintos parasitos são transmissíveis aos seres humanos?
9. A maioria dos nematódeos é dioica. O que esse termo significa? A qual filo os nematódeos pertencem?
10. DESENHE Um ciclo de vida generalizado do fascíola pulmonar *Clonorchis sinensis* é mostrado abaixo. Indique os estágios do fascíola. Identifique o(s) hospedeiro(s) intermediário(s). Identifique o(s) hospedeiro(s) definitivo(s). A qual filo e classe esse animal pertence?



Múltipla escolha

1. Quantos filos estão representados na seguinte lista de organismos: *Echinococcus*, *Cyclospora*, *Aspergillus*, *Taenia*, *Toxoplasma*, *Trichinella*?
   a. 1
   b. 2
   c. 3
   d. 4
   e. 5

Utilize as seguintes opções para responder às questões 2 e 3:
(1) metacercária.
(2) rédia.
(3) adulto.
(4) miracídio.
(5) cercária.

2. Coloque os estágios abaixo em ordem de desenvolvimento, iniciando pelo ovo.
   a. 5, 4, 1, 2, 3
   b. 4, 2, 5, 1, 3
   c. 2, 5, 4, 3, 1
   d. 3, 4, 5, 1, 2
   e. 2, 4, 5, 1, 3
3. Se um caramujo é o primeiro hospedeiro intermediário de um parasito com esses estágios, qual estágio será encontrado no caramujo?
   a. 1
   b. 2
   c. 3
   d. 4
   e. 5
4. As pulgas são o hospedeiro intermediário da tênia *Diplydium caninum*, e os cães são o hospedeiro definitivo. Qual estágio do parasito pode ser encontrado na pulga?
   a. Larva cisticerco.
   b. Proglótides.
   c. Escólex.
   d. Adulto.
5. Quais das seguintes afirmativas a respeito das leveduras são verdadeiras?
   1. As leveduras são fungos.
   2. As leveduras podem formar pseudo-hifas.
   3. As leveduras reproduzem-se assexuadamente por brotamento.
   4. As leveduras são anaeróbias facultativas.
   5. Todas as leveduras são patogênicas.
   6. Todas as leveduras são dimórficas.
   a. 1, 2, 3, 4
   b. 3, 4, 5, 6
   c. 2, 3, 4, 5
   d. 1, 3, 5, 6
   e. 2, 3, 4
6. Qual dos seguintes eventos sucede à fusão celular em um ascomiceto?
   a. Formação do conidióforo.
   b. Germinação do conidiósporo.
   c. Abertura do asco.
   d. Formação do ascósporo.
   e. Liberação do conidiósporo.
7. O hospedeiro definitivo do *Plasmodium vivax* é:
   a. ser humano.
   b. *Anopheles*.
   c. um esporócito.
   d. um gametócito.

Utilize as seguintes alternativas para responder às questões 8 a 10:
a. Apicomplexa.
b. ciliados.
c. dinoflagelados.
d. Microsporidia.

8. São parasitos intracelulares obrigatórios que não possuem mitocôndrias.
9. São parasitos imóveis, que apresentam organelas especiais para penetração no tecido do hospedeiro.

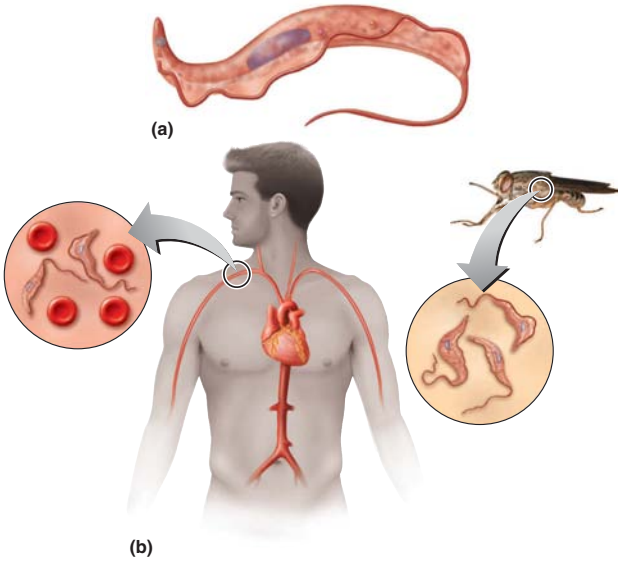
10. Estes organismos fotossintéticos podem causar paralisia por envenenamento por moluscos.

Análise

1. *Alexandrium* (maré vermelha) foi chamado no passado de planta, protista, protozoário e alga. Atualmente ele está alocado no Reino Chromalveolata, junto com o *Plasmodium* e o *Paramecium*. Todos eles são Chromalveolata fotossintéticos? Nenhum deles é? Explique por que foi tão difícil se classificar com precisão o *Alexandrium*.

2. O ciclo de vida da tênia do peixe *Diphyllobothrium* é similar ao da *Taenia saginata,* com exceção de que o hospedeiro intermediário é um peixe. Descreva o ciclo de vida e o modo de transmissão para o homem. Por que é mais provável que os peixes de água doce sejam uma fonte de infecção por tênias do que os peixes marinhos?

3. *Trypanosoma brucei gambiense* – parte (a) na figura a seguir – é o agente causador da tripanossomíase africana (doença do sono africana). A qual filo ele pertence? A parte (b) mostra um ciclo de vida simplificado para *T. b. gambiense*. Identifique o hospedeiro e o vetor desse parasito.



Aplicações clínicas e avaliação

1. Uma menina desenvolveu convulsões generalizadas. Um exame de TC revelou uma única lesão no cérebro consistente com um tumor. A biópsia da lesão mostrou um cisticerco. A paciente vive na Carolina do Sul, nos Estados Unidos, e nunca viajou para fora do Estado. Qual parasito causou essa doença? Como essa doença é transmitida? Como ela pode ser prevenida?

2. Um fazendeiro na Califórnia, nos Estados Unidos, desenvolveu febre baixa, mialgia e tosse. Um exame de raio X do tórax revelou um infiltrado no pulmão. O exame microscópico do escarro revelou células redondas em brotamento. Na cultura do escarro cresceram micélios e artroconídios. Qual é o mais provável organismo causador dos sintomas? Como essa doença é transmitida? Como ela pode ser prevenida?

3. Um adolescente na Califórnia reclamou de febre remitente, calafrios e dores de cabeça. Um esfregaço de sangue revelou células em forma de anel no interior das hemácias. Ele foi tratado com sucesso com primaquina e cloroquina. O paciente vive perto do Rio San Luis Rey e não possui histórico de viagens ao exterior, transfusão sanguínea nem uso de drogas intravenosas. Qual é a doença? Como foi adquirida?

Na clínica

Uma mulher leva a sua filha de 8 meses de idade ao pronto atendimento em que você trabalha como enfermeira(o). O bebê apresenta coriza e febre de 39°C. Os ouvidos e os pulmões da criança não apresentam sinais de infecção. A mulher estava aborrecida porque havia solicitado um antibiótico ao pediatra de sua filha, mas o médico se recusou a prescrevê-lo. Novamente, agora no pronto atendimento, a mãe solicita uma prescrição de antibióticos para o bebê.

Dica: leia sobre a estrutura dos vírus na página 360 e sobre a multiplicação de vírus animais na página 373.

13 Vírus, viroides e príons

Os vírus são muito pequenos para serem vistos ao microscópio óptico e não podem ser cultivados fora de seus hospedeiros. Portanto, embora as doenças virais não sejam novidade, as partículas virais não puderam ser estudadas até o século XX. Em 1886, o químico holandês Adolf Mayer demonstrou que a doença do mosaico do tabaco (DMT) era transmissível de uma planta doente para uma planta sadia. Em 1892, em uma tentativa de isolar a causa da DMT, o bacteriologista russo Dimitri Iwanowiski filtrou a seiva de plantas doentes em filtros de porcelana construídos para reter bactérias. Ele esperava encontrar o micróbio preso ao filtro. Ao contrário, ele constatou que o agente infeccioso havia atravessado os diminutos poros do filtro. Quando ele injetou o fluido filtrado em plantas sadias, elas contraíram a doença. A primeira doença humana associada com um agente filtrável foi a febre amarela.

Os avanços nas técnicas de biologia molecular nos anos de 1980 e 1990 permitiram a identificação de vários novos vírus, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o coronavírus associado à síndrome respiratória aguda severa (SARS). A hepatite viral é uma das doenças infecciosas mais comuns no mundo. Já foram identificados vários vírus diferentes de hepatite, incluindo os vírus da hepatite B (mostrado na fotografia) e da hepatite C transmissíveis pelo sangue, e o vírus da hepatite A transmissível por alimentos, que será discutido no Caso clínico. As doenças humanas causados por vírus serão discutidas na Parte IV. Neste capítulo, estudaremos a biologia dos vírus.

Vírus da hepatite B.

Características gerais dos vírus

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-1 Diferenciar um vírus de uma bactéria.

Há cem anos, os pesquisadores não imaginavam que poderiam existir partículas submicroscópicas, assim, descreveram esses agentes infecciosos com o termo *contagium vivum fluidum* – um fluido contagioso. Por volta da década de 1930, os cientistas começaram a usar a palavra *vírus*, palavra que no latim significa veneno, para descrever esses agentes filtráveis. A natureza dos vírus, no entanto, permaneceu uma incógnita até 1935, quando Wendell Stanley, químico americano, isolou o vírus do mosaico do tabaco, tornando possível pela primeira vez o desenvolvimento de estudos químicos e estruturais em um vírus purificado. A invenção do microscópio eletrônico, aproximadamente na mesma época, possibilitou a sua visualização.

A questão de os vírus serem organismos vivos ou não tem uma resposta ambígua. A vida pode ser definida como um conjunto complexo de processos resultantes da ação de proteínas codificadas por ácidos nucleicos. Os ácidos nucleicos das células vivas estão em atividade o tempo todo. Sob o aspecto de que são inertes fora das células vivas de seu hospedeiro, os vírus não são considerados organismos vivos.* No entanto, quando um vírus penetra uma célula hospedeira, o ácido nucleico viral torna-se ativo, ocorrendo a multiplicação viral. Sob esse prisma, os vírus estão vivos quando se multiplicam dentro da célula hospedeira. Do ponto de vista clínico, os vírus podem ser considerados vivos por serem capazes de causar infecção e doença, assim como bactérias, fungos e protozoários patogênicos. Dependendo do ponto de vista, um vírus pode ser considerado um agregado excepcionalmente complexo de elementos químicos ou um microrganismo vivo extraordinariamente simples.

Como, então, definimos um *vírus*? Os vírus foram originalmente diferenciados de outros agentes infecciosos por serem especialmente muito pequenos (filtráveis) e por serem **parasitos intracelulares obrigatórios** – isto é, eles necessariamente precisam de células hospedeiras vivas para a sua multiplicação. Entretanto, essas duas propriedades são compartilhadas por determinadas bactérias pequenas, como algumas riquétsias. Os vírus e as bactérias são comparados na **Tabela 13.1**.

Sabe-se agora que as características que realmente distinguem os vírus estão relacionadas à sua organização estrutural simples e aos mecanismos de multiplicação. Dessa forma, os **vírus são entidades que**:

- Contêm um único tipo de ácido nucleico, DNA ou RNA.
- Contêm um revestimento proteico (às vezes recoberto por um envelope de lipídeos, proteínas e carboidratos) que envolve o ácido nucleico.

Tabela 13.1 Comparação entre vírus e bactérias

	Bactérias		
	Bactérias típicas	Riquétsias/ clamídias	Vírus
Parasito intracelular	Não	Sim	Sim
Membrana plasmática	Sim	Sim	Não
Fissão binária	Sim	Sim	Não
Passagem por filtros bacteriológicos	Não	Não/Sim	Sim
Possui DNA e RNA	Sim	Sim	Não
Metabolismo de geração de ATP	Sim	Sim/Não	Não
Ribossomos	Sim	Sim	Não
Sensíveis a antibióticos	Sim	Sim	Não
Sensíveis ao interferon	Não	Não	Sim

- Multiplicam-se no interior de células vivas utilizando a maquinaria sintética da célula.
- Induzem a síntese de estruturas especializadas que podem transferir o ácido nucleico viral para outras células.

Os vírus têm poucas ou mesmo nenhuma enzima própria para seu metabolismo.* Por exemplo, não têm enzimas para a síntese proteica e a geração de ATP. Os vírus devem assumir a maquinaria metabólica da célula hospedeira para a sua multiplicação. Esse fato é de considerável importância médica para o

Caso clínico: um surto inconveniente

Tina Markham, representante de vendas de produtos farmacêuticos de 42 anos, saiu mais cedo de seu trabalho devido a uma febre alta e persistente (40°C). Ela administrou medicamentos para reduzir a febre, mas só funcionaram durante algumas horas. Tina marcou uma consulta com um médico e imediatamente ele observou os sinais de icterícia na pele da paciente. Ao apalpar o abdome de Tina, ela estremeceu de dor devido à sensibilidade. Com a suspeita de que o fígado de Tina estivesse com algum problema, o médico enviou uma amostra de sangue para o laboratório local para um teste de função hepática (TFH). O resultado apresentou algumas anormalidades.

Qual doença pode estar causando os sintomas de Tina? Leia mais para descobrir.

359 376 380 381 382

*N. de R.T. Descobertas mais recentes colocaram em dúvida este tipo de afirmação, pois diversos vírus, como os poxvírus (cujo exemplo mais emblemático é o vírus da varíola) e os herpesvírus (grupo que inclui os vírus causadores do herpes labial e genital, além dos vírus que causam a catapora e o herpes zóster), são capazes de trascrever seus genomas, gerando RNAs mensageiros, antes de entrar em uma célula hospedeira.

*N. de R.T. Esta afirmação está incorreta. Todos os vírus são capazes de codificar em seu genoma pelo menos uma enzima relacionada ao metabolismo de seu ácido nucleico. Algumas dessas enzimas são exclusivamente virais e não existem paralelos relacionados em hospedeiros procariotos ou eucariotos. Alguns vírus mais complexos são capazes de codificar em seu genoma dezenas de enzimas próprias.

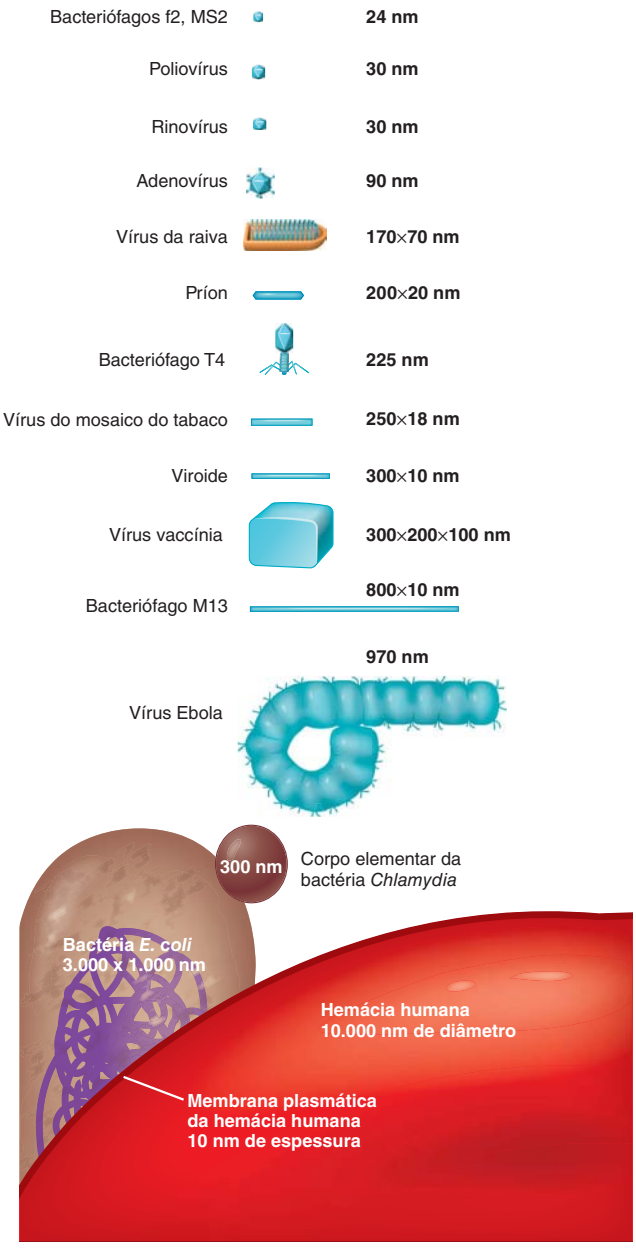


Figura 13.1 Tamanho dos vírus. Os tamanhos de diversos vírus (em azul-esverdeado) e bactérias (em marrom) são comparados a uma hemácia humana, representada abaixo dos micróbios. As dimensões estão em nanômetros (nm) e representam diâmetro ou comprimento por largura.

P Quais as diferenças entre os vírus e as bactérias?

desenvolvimento de fármacos antivirais, pois a maioria dos fármacos que interferem na multiplicação viral também pode interferir com a fisiologia da célula hospedeira, sendo, por isso, demasiadamente tóxicas para uso clínico. (Os fármacos antivirais são discutidas no Capítulo 20.)

Espectro de hospedeiros

O **espectro de hospedeiros** de um vírus consiste na variedade de células hospedeiras que o vírus pode infectar. Existem vírus que infectam invertebrados, vertebrados, plantas, protistas, fungos e bactérias. No entanto, a maioria é capaz de infectar tipos específicos de células de uma única espécie de hospedeiro. Em casos raros, os vírus cruzam as barreiras de espécies, expandindo, assim, seu espectro de hospedeiros. Um exemplo é descrito no quadro Foco clínico, na página 364. Neste capítulo, nos preocuparemos principalmente com os vírus que infectam seres humanos e bactérias. Os vírus que infectam bactérias são chamados de **bacteriófagos** ou **fagos**.

O espectro de hospedeiros de um vírus é determinado pela exigência viral quanto à sua ligação específica à célula hospedeira e pela disponibilidade de fatores celulares do hospedeiro em potencial necessários para a multiplicação viral. Para que ocorra a infecção da célula hospedeira, a superfície externa do vírus deve interagir quimicamente com receptores específicos presentes na superfície celular. Os dois componentes complementares são unidos por ligações fracas, como ligações de hidrogênio. A combinação de muitos sítios de ligação e receptores resulta em uma forte associação entre a célula hospedeira e o vírus. Para alguns bacteriófagos, o receptor faz parte da parede da célula hospedeira; em outros casos, faz parte das fímbrias ou dos flagelos. No caso de vírus animais, os receptores estão na membrana plasmática das células hospedeiras.

A possibilidade de utilização dos vírus para tratamento de doenças é intrigante devido ao seu estreito espectro de hospedeiros e sua capacidade de matar as células hospedeiras. A ideia de uma *fagoterapia* – utilizando bacteriófagos para o tratamento de infecções bacterianas – já existe há cerca de 100 anos. Avanços recentes no entendimento das interações vírus-hospedeiro têm possibilitado novos estudos no campo da fagoterapia.

Infecções virais induzidas experimentalmente em pacientes com câncer durante a década de 1920 sugeriram que os vírus podem ter atividades antitumorais. Esses vírus destruidores de tumor, ou *oncolíticos*, podem seletivamente infectar e matar células tumorais ou induzir uma resposta imune contra essas células. Alguns vírus infectam de forma natural as células tumorais e outros podem ser modificados geneticamente para infectá-las. Hoje, vários estudos estão em andamento para determinar o mecanismo de ação dos vírus oncolíticos e a segurança do uso da terapia viral.

Tamanho dos vírus

O tamanho viral é determinado com o auxílio da microscopia eletrônica. Vírus diferentes variam consideravelmente em tamanho. Apesar de a maioria deles ser um pouco menor que as bactérias, alguns dos maiores vírus (como o vírus vaccínia) são praticamente do mesmo tamanho de algumas bactérias pequenas (como micoplasmas, riquétsias e clamídias). O tamanho dos vírus varia de 20 a 1.000 nm. Os tamanhos comparativos de diversos vírus e bactérias são mostrados na **Figura 13.1**.

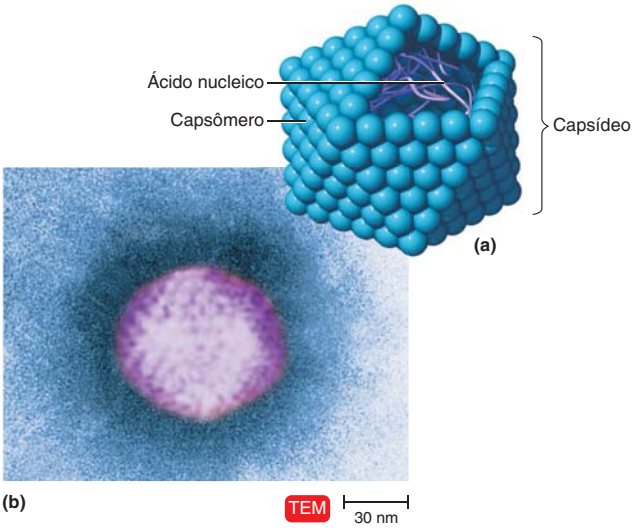


Figura 13.2 Morfologia de um vírus poliédrico não envelopado. (a) Diagrama de um vírus poliédrico (icosaédrico). **(b)** Micrografia do adenovírus *Mastadenovirus.* São visíveis os capsômeros individuais do capsídeo.

P Qual é a composição química do capsídeo?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como o pequeno tamanho dos vírus auxiliou os pesquisadores na sua detecção antes da invenção do microscópio eletrônico? **13-1**

Estrutura viral

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-2 Descrever a estrutura química e física dos vírus envelopados e dos vírus não envelopados.

Um **vírion** é uma partícula viral infecciosa completa, totalmente desenvolvida, composta por um ácido nucleico e envolta por um revestimento proteico que a protege do meio ambiente. Os vírus são classificados de acordo com o ácido nucleico que possuem e por diferenças nas estruturas de seus envoltórios.

Ácido nucleico

Ao contrário das células procarióticas e eucarióticas, nas quais o DNA é sempre o material genético principal (o RNA tem um papel auxiliar), os vírus podem possuir tanto DNA como RNA, mas nunca ambos. O ácido nucleico dos vírus pode ser de fita simples ou dupla. Assim, existem vírus que apresentam o familiar DNA de dupla-fita, DNA de fita simples, RNA de dupla-fita e RNA de fita simples. Dependendo do vírus, o ácido nucleico pode ser linear ou circular. Em alguns vírus (como o vírus da gripe), o ácido nucleico é segmentado.

A porcentagem de ácido nucleico viral em relação à porcentagem de proteína é de cerca de 1% no caso do vírus *influenza* e de cerca de 50% para certos bacteriófagos. A quantidade total de ácido nucleico varia de poucos milhares de nucleotídeos (ou pares de nucleotídeos) até 250 mil nucleotídeos.* (O cromossomo de *E. coli* tem, aproximadamente, 4 milhões de pares de bases.)

Capsídeo e envelope

O ácido nucleico de um vírus é protegido por um revestimento proteico, chamado de **capsídeo** (Figura 13.2a). A estrutura do capsídeo é determinada basicamente pelo ácido nucleico do vírus e constitui a maior parte da massa viral, sobretudo dos vírus menores. Cada capsídeo é composto de subunidades proteicas, denominadas **capsômeros**. Em alguns vírus, as proteínas que compõem os capsômeros são de um único tipo; em outros, vários tipos de proteínas podem estar presentes. Os capsômeros, em geral, são visíveis nas micrografias eletrônicas (ver exemplo na Figura 13.2b). A organização dos capsômeros é característica para cada tipo de vírus.

Em alguns vírus, o capsídeo é envolto por um **envelope** (Figura 13.3a), que geralmente consiste em uma combinação de lipídeos, proteínas e carboidratos. Alguns vírus animais são liberados da célula hospedeira por um processo de extrusão, no qual

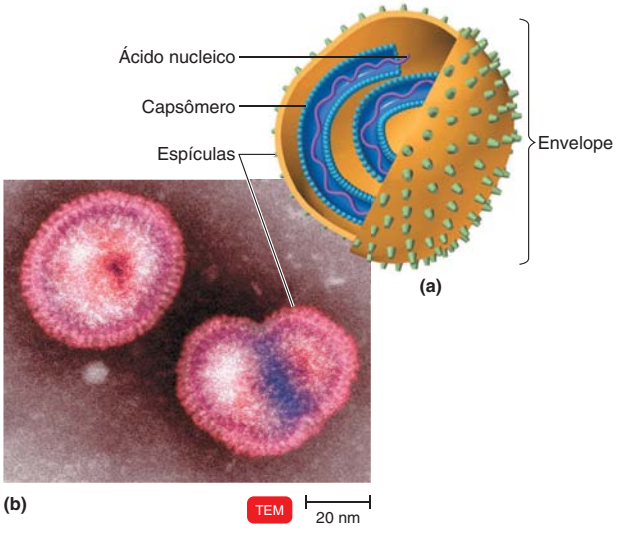


Figura 13.3 Morfologia de um vírus helicoidal envelopado. (a) Diagrama de um vírus helicoidal envelopado. **(b)** Micrografia do vírus *influenza* A2. Observe o halo de espículas se projetando da superfície externa do envelope (ver Capítulo 24).

P Quais são os tipos de ácido nucleico de um vírus?

*N. de R.T. Desde a década de 1990, no entanto, vírus gigantes com genomas compostos por milhões de pares de bases vêm sendo descobertos. Os primeiros vírus gigantes a serem descritos foram os mimivírus, cujo genoma tem aproximadamente 1,2 milhão de pares de bases. Depois dos mimivírus, outros vírus gigantes, como os fitovírus, os megavírus e os pandoravírus foram descobertos. Os maiores vírus conhecidos, em termos do tamanho do genoma, são os pandoravírus, cujo genoma pode alcançar incríveis 2,5 milhões de pares de bases. A grande maioria desses vírus gigantes infecta amebas, embora eventuais danos a hospedeiros humanos tenham sido sugeridos.

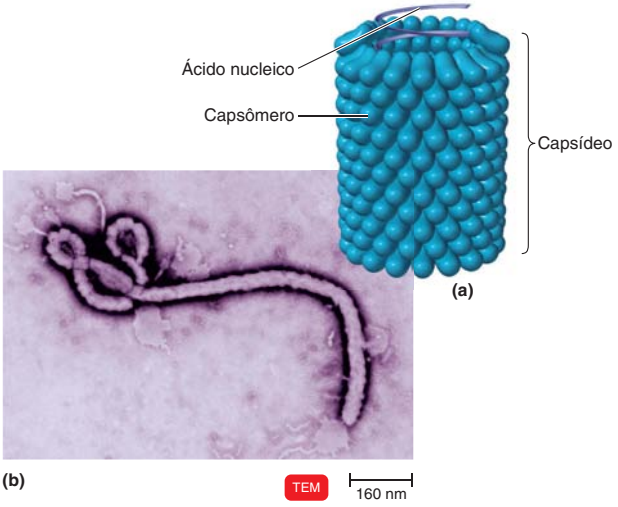


Figura 13.4 Morfologia de um vírus helicoidal. (a) Diagrama de uma parte de um vírus helicoidal. Uma fileira de capsômeros foi removida, a fim de se expor o ácido nucleico. **(b)** Micrografia do vírus Ebola, um filovírus, mostrando a sua forma de bastonete helicoidal.

P Qual é a composição química dos capsômeros?

a partícula é envolta por uma camada de membrana plasmática celular que passa a constituir o envelope viral. Em muitos casos, o envelope contém proteínas codificadas pelo genoma viral juntamente com materiais derivados de componentes normais da célula hospedeira.

Dependendo do vírus, os envelopes podem ou não apresentar **espículas**, constituídas por complexos carboidrato-proteína que se projetam da superfície do envelope. Alguns vírus se ligam à superfície da célula hospedeira através das espículas, que são características tão marcantes de alguns vírus que podem ser utilizadas para a identificação. A capacidade de determinados vírus, como o *influenza* (Figura 13.3b), de agregar hemácias está associada à presença das espículas. Esses vírus se ligam aos hemácias, formando pontes entre eles. A agregação resultante, chamada de *hemaglutinação*, é a base de diversos testes laboratoriais úteis. (Ver Figura 18.7, p. 505.)

Os vírus cujos capsídeos não são envoltos por um envelope são conhecidos como **vírus não envelopados** (ver Figura 13.2). Nesse caso, o capsídeo protege o ácido nucleico viral do ataque das nucleases presentes nos fluidos biológicos e promove a ligação da partícula às células suscetíveis.

Quando um hospedeiro é infectado por um vírus, o sistema imune é estimulado a produzir anticorpos (proteínas que reagem com as proteínas de superfície do vírus). Essa interação entre os anticorpos do hospedeiro e as proteínas virais inativa o vírus e interrompe a infecção. Entretanto, muitos vírus podem escapar dos anticorpos, pois os genes que codificam as proteínas virais de superfície são suscetíveis a mutações. A progênie dos vírus mutantes apresenta proteínas de superfície alteradas, incapazes de reagir com os anticorpos. O vírus *influenza* frequentemente sofre alterações em suas espículas. É por essa razão que se contrai gripe mais de uma vez. Apesar de termos produzido anticorpos contra um subtipo de vírus da gripe, se ele sofrer mutações pode nos infectar novamente.

Morfologia geral

Os vírus podem ser classificados em vários tipos morfológicos diferentes, com base na arquitetura do capsídeo. A estrutura do capsídeo tem sido elucidada por microscopia eletrônica e uma técnica conhecida como cristalografia de raios X.

Vírus helicoidais

Os vírus helicoidais assemelham-se a longos bastonetes que podem ser rígidos ou flexíveis. O ácido nucleico viral é encontrado no interior de um capsídeo oco e cilíndrico que possui uma estrutura helicoidal (**Figura 13.4**). Os vírus que causam raiva e a febre hemorrágica Ebola são helicoidais.

Vírus poliédricos

Muitos vírus animais, vegetais e bacterianos são poliédricos, isto é, têm muitas faces. O capsídeo da maioria dos vírus poliédricos tem a forma de um *icosaedro*, um poliedro regular com 20 faces triangulares e 12 vértices (ver Figura 13.2a). Os capsômeros de cada face formam um triângulo equilátero. O adenovírus é um exemplo de um vírus poliédrico com a forma de um icosaedro (mostrado na Figura 13.2b). O poliovírus também é icosaédrico.

Vírus envelopados

Como mencionado anteriormente, o capsídeo de alguns vírus é coberto por um envelope. Os vírus envelopados são relativamente esféricos. Quando os vírus helicoidais e os poliédricos são envoltos por um envelope são denominados *vírus helicoidais envelopados* ou *vírus poliédricos envelopados*. Um exemplo de vírus helicoidal envelopado é o vírus *influenza* (ver Figura 13.3b). Um exemplo de um vírus poliédrico (icosaédrico) envelopado é o vírus do herpes humano (ver Figura 13.16b).

Vírus complexos

Alguns vírus, particularmente os vírus bacterianos, têm estruturas complicadas e são chamados de **vírus complexos**. Um bacteriófago é um exemplo de um vírus complexo. Alguns bacteriófagos possuem capsídeos com estruturas adicionais aderidas (**Figura 13.5a**). Nesta figura, observe que o capsídeo (cabeça) é poliédrico e a bainha da cauda é helicoidal. A cabeça contém o genoma viral. Adiante neste capítulo, discutiremos as funções de outras estruturas, como a bainha da cauda, as fibras da cauda, a placa basal e o pino. Outro exemplo de vírus complexo são os poxvírus, que não têm capsídeos claramente definidos, mas apresentam vários envoltórios em torno do ácido nucleico viral (Figura 13.5b).

TESTE SEU CONHECIMENTO

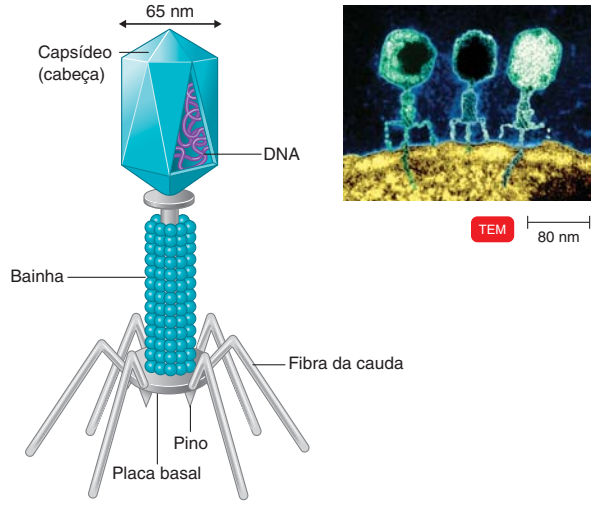
- Desenhe um vírus poliédrico não envelopado com espículas. **13-2**

Taxonomia dos vírus

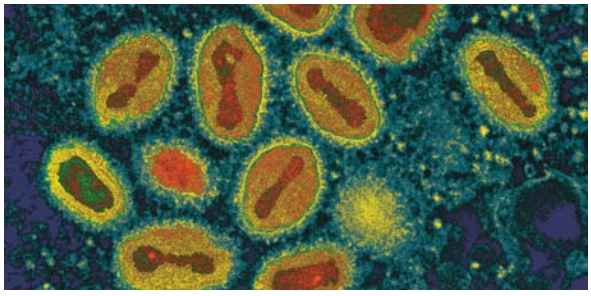
OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-3 Definir *espécie viral*.

13-4 Dar um exemplo de família, gênero e nome vulgar de um vírus.



(a) Bacteriófago T-par



(b) *Orthopoxvirus*

Figura 13.5 Morfologia de um vírus complexo. (a) Diagrama e micrografia de um bacteriófago T-par. **(b)** Micrografia do vírus da varíola, uma espécie do gênero *Orthopoxvirus*.

P Qual é a importância do capsídeo para um vírus?

Da mesma maneira que precisamos de categorias taxonômicas para plantas, animais e bactérias, a taxonomia viral é necessária para nos auxiliar a organizar e entender novos organismos descobertos. A classificação mais antiga dos vírus tem como base a sintomatologia, como a das doenças que afetam o sistema respiratório. Esse sistema é conveniente, mas não é aceitável cientificamente, uma vez que o mesmo vírus pode causar mais de uma doença, dependendo do tecido afetado. Além disso, esse sistema agrupa artificialmente vírus que não infectam seres humanos.

As novas e rápidas técnicas de sequenciamento de DNA permitiram que o Comitê Internacional de Taxonomia Viral começasse a agrupar os vírus em famílias com base em seu genoma e estrutura. O sufixo *-virus* é usado para os gêneros, ao passo que as famílias de vírus recebem o sufixo *-viridae*, e as ordens, o sufixo *-ales*. No uso formal, os nomes das famílias e dos gêneros são usados da seguinte maneira: família Herpesviridae, gênero *Simplexvirus*, *Human herpesvirus 2**.

*N. de R.T. Diferentemente da taxonomia de outros organismos, que usa o latim e o grego como base, a nomenclatura viral utiliza a língua inglesa como base. Portanto, o nome científico do herpes-vírus humano do tipo 2 é *Human herpesvirus 2* (em itálico, como na taxonomia de outros organismos).

Uma **espécie viral** é um grupo de vírus que compartilham a mesma informação genética e o mesmo nicho ecológico (espectro de hospedeiros). Epítetos específicos para os vírus não são utilizados.* Dessa forma, as espécies virais são designadas por nomes descritivos informais, como vírus da imunodeficiência humana (HIV), e as subespécies (se existirem) são designadas com um número (HIV-1). A **Tabela 13.2** apresenta um resumo para a classificação dos vírus que infectam seres humanos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como uma espécie viral se difere de uma espécie bacteriana? **13-3**
- Adicione as terminações adequadas à palavra *Papilloma-* para exemplificar a família e o gênero que incluem o HPV, o vírus que causa o câncer cervical. **13-4**

Isolamento, cultivo e identificação de vírus

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-5 Descrever como os bacteriófagos são cultivados.

13-6 Descrever como os vírus animais são cultivados.

13-7 Listar três técnicas que são utilizadas para a identificação dos vírus.

O fato de os vírus não conseguirem se multiplicar fora de uma célula viva hospedeira dificulta a sua detecção, quantificação e identificação. Os vírus não se multiplicam em meios de cultura quimicamente sintéticos, devendo estar obrigatoriamente associados a células vivas. As plantas e os animais são de manutenção difícil e dispendiosa, e os vírus patogênicos que se multiplicam somente em primatas superiores ou em hospedeiros humanos trazem complicações adicionais. No entanto, os vírus cujos hospedeiros são as células bacterianas (bacteriófagos) multiplicam-se facilmente em culturas bacterianas. Essa é uma razão pela qual a maior parte do nosso conhecimento sobre a multiplicação viral provém do estudo dos bacteriófagos.

O cultivo de bacteriófagos em laboratório

Os bacteriófagos podem multiplicar-se tanto em culturas bacterianas em meio líquido em suspensão quanto em meio sólido. O meio sólido torna possível o uso do *método de contagem de placa de lise* para detecção e contagem dos vírus. Uma amostra de bacteriófagos é misturada às bactérias hospedeiras em ágar fundido. O ágar contendo a mistura de bacteriófagos e bactérias é, então, colocado em uma placa de Petri contendo uma camada de meio de cultura com ágar mais endurecido. A mistura vírus-bactéria se solidifica formando uma fina camada superior que contém uma camada de bactérias com a espessura aproximada de uma célula. Cada vírus infecta uma bactéria, multiplica-se e libera centenas de novos vírus. Esses novos vírus infectam outras bactérias nas imediações, e mais novos vírus são produzidos.

*N. de R.T. Não são usados na prática clínica ou em circunstâncias menos rígidas. Revistas científicas, por outro lado, frequentemente empregam a nomenclatura científica para os vírus.

FOCO CLÍNICO

Influenza: atravessando a barreira das espécies

O vírus da gripe, ou *influenza* A, é encontrado em vários animais diferentes, incluindo aves, porcos, baleias, cavalos e focas. Muitas vezes, o vírus *influenza* A observado em uma espécie pode cruzar a barreira e causar doença em outra espécie. Por exemplo, até 1998, apenas o vírus H1N1 circulava amplamente na população de suínos dos Estados Unidos. Em 1998, o subtipo H3N2, proveniente de seres humanos, foi introduzido na população de porcos e causou doença disseminada no rebanho de suínos. Os subtipos diferem por causa de certas proteínas localizadas na superfície do vírus (as proteínas hemaglutinina [HA] e neuraminidase [NA]). Existem 16 subtipos diferentes de HA e 9 subtipos diferentes de NA nos vírus *influenza* A.

Como diferentes combinações de proteínas H e N são possíveis?

Cada combinação corresponde a um subtipo diferente. Quando falamos de "vírus da gripe humana", nos referimos àqueles subtipos amplamente disseminados entre seres humanos. Existem apenas três subtipos conhecidos de vírus *influenza* humano (H1N1, H1N2 e H3N2).

O que a gripe aviária apresenta de diferente?

Os subtipos H5 e H7 ocorrem principalmente em aves. Os vírus da *influenza* aviária (gripe aviária) geralmente não infectam seres humanos. Todos os casos humanos de gripe aviária podem ser atribuídos a surtos em aves domésticas, exceto uma provável transmissão notável de uma filha para a sua mãe. Os vírus da *influenza* aviária podem ser transmissíveis aos seres humanos: (1) diretamente das aves ou de ambientes contaminados por elas ou (2) por um hospedeiro intermediário, como o porco.

Por que os suínos são importantes?

Os porcos podem ser infectados tanto pelo vírus da gripe humano, quanto pelo aviário. O genoma do vírus *influenza* é composto por oito segmentos. Um genoma segmentado permite o rearranjo dos genes virais e a criação de novos vírus *influenza* A se partículas virais de duas espécies diferentes infectarem a mesma pessoa ou animal (ver figura). Isso é conhecido como *rearranjo antigênico* (do inglês, *antigenic shift*).

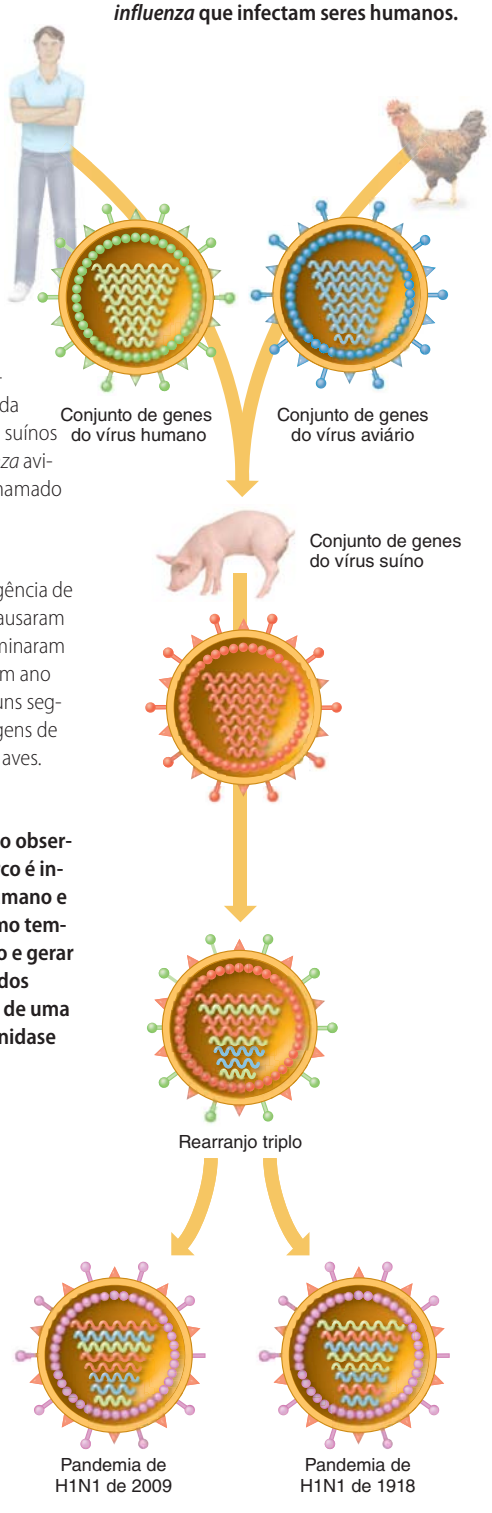
O vírus H1N1 de 2009 foi originalmente chamado de "gripe suína", pois testes em laboratório na época mostraram que grande parte dos genes do vírus era muito semelhante aos dos vírus *influenza*, que normalmente circulam nos porcos dos Estados Unidos. Contudo, estudos posteriores demonstraram que o vírus H1N1 de 2009 é, na verdade, muito diferente daqueles que normalmente circulam nos porcos estadunidenses. Ele tem dois genes dos vírus da gripe que normalmente circulam em suínos da Europa e da Ásia, genes do *influenza* aviário e genes humanos. Esse vírus é chamado de *rearranjo quádruplo* (ver figura).

Pandemias

Durante os últimos 100 anos, a emergência de novos subtipos do vírus *influenza* A causaram três pandemias, e todas elas se disseminaram ao redor do mundo no intervalo de um ano após a sua detecção (ver tabela). Alguns segmentos gênicos de todas essas linhagens de *influenza* A vieram originalmente das aves.

Fonte: adaptado de *MMWR*.

Modelo para o rearranjo antigênico observado no vírus *influenza*. Se um porco é infectado com um vírus *influenza* humano e um vírus *influenza* aviário ao mesmo tempo, os vírus podem sofrer rearranjo e gerar um novo vírus, que tem a maioria dos genes do vírus humano, à exceção de uma hemaglutinina e/ou uma neuraminidase proveniente do vírus aviário. O novo vírus resultante poderia então infectar seres humanos e se disseminar entre as pessoas, mas apresentaria as proteínas de superfície (hemaglutinina e/ou neuraminidase) não observadas previamente em vírus *influenza* que infectam seres humanos.



Pandemias de *influenza* A durante os últimos 100 anos

1918-19	O vírus H1N1 causou mundialmente cerca de 50 milhões de mortes. O vírus tem genes semelhantes aos do vírus da gripe aviária.
1957-58	O vírus H2N2 causou cerca de 70 mil mortes nos Estados Unidos. Foi inicialmente identificado na China no final do mês de fevereiro de 1957. O vírus continha uma combinação de genes dos vírus *influenza* humano e aviário.
1968-69	O vírus H3N2 causou cerca de 34 mil mortes nos Estados Unidos. O vírus continha genes dos vírus *influenza* humano e aviário.
2009-10	O vírus H1N1 causou pelo menos 14 mil mortes em todo o mundo. Uma vacina foi disponibilizada nos países desenvolvidos e em desenvolvimento 3 meses após os primeiros casos.

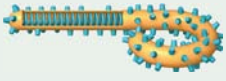
Tabela 13.2 Famílias de vírus que afetam seres humanos

Características/ dimensões	Família viral	Gêneros importantes	Aspectos clínicos ou especiais
DNA de fita simples não envelopado			
18 a 25 nm	Parvoviridae	Parvovírus humano B19	Quinta doença; anemia em pacientes imunocomprometidos. Ver Capítulo 21.
DNA de dupla-fita não envelopado			
70 a 90 nm	Adenoviridae	*Mastadenovirus*	Vírus de tamanho médio que causam várias infecções respiratórias em seres humanos; alguns causam tumores em animais.
40 a 57 nm	Papovaviridae*	*Papillomavirus* (vírus que causam verrugas em seres humanos) *Polyomavirus*	Vírus pequenos que causam verrugas e câncer cervical e anal em seres humanos. Ver Capítulos 21 e 26.
DNA de dupla-fita envelopado			
200 a 350 nm	Poxviridae	*Orthopoxvirus* (vírus vacínia e vírus da varíola) *Molluscipoxvirus*	Vírus muito grandes, complexos, em forma de tijolo, que causam doenças, como a varíola, molusco contagioso (lesões de pele semelhantes a verrugas) e varíola bovina. Ver Capítulo 21.
150 a 200 nm	Herpesviridae	*Simplexvirus* (HHV-1 e 2) *Varicellovirus* (HHV-3) *Lymphocryptovirus* (HHV-4) *Cytomegalovirus* (HHV-5) *Roseolovirus* (HHV-6 e HHV-7) *Rhadinovirus* (HHV-8)	Vírus de tamanho médio que causam várias doenças em seres humanos, como herpes labial, catapora, herpes zóster e mononucleose infecciosa; causam um tipo de câncer humano, denominado linfoma de Burkitt. Ver Capítulos 21, 23 e 26.
42 nm	Hepadnaviridae	*Hepadnavirus* (vírus da hepatite B)	Após a síntese proteica, o vírus da hepatite B usa a transcriptase reversa para produzir o seu DNA a partir de um mRNA; causa hepatite B e tumores hepáticos. Ver Capítulo 25.
RNA de fita simples positiva não envelopado			
28 a 30 nm	Picornaviridae	*Enterovirus Rhinovirus* (vírus do resfriado comum), vírus da hepatite A	Incluem os poliovírus, o vírus *Coxsackie* e os *Echovirus*; vírus da febre aftosa; existem mais de 100 rinovírus e eles são a causa mais comum dos resfriados. Ver Capítulos 22, 24 e 25.
35 a 40 nm	Caliciviridae	Vírus da hepatite E *Norovirus*	Inclui agentes causadores de gastrenterites e é uma causa de hepatite humana. Ver Capítulo 25.
RNA de fita simples positiva envelopado			
60 a 70 nm	Togaviridae	*Alphavirus* *Rubivirus* (vírus da rubéola)	Inclui muitos vírus transmissíveis por artrópodes (*Alphavirus*); entre as doenças estão a encefalite equina oriental (EEE, de *eastern equine encephalitis*), a encefalite equina ocidental (WEE, de *western equine encephalitis*) e a chikungunya. O vírus da rubéola é transmissível por via respiratória. Ver Capítulos 21, 22 e 23.
40 a 50 nm	Flaviviridae	*Flavivirus Pestivirus* Vírus da hepatite C	Podem replicar-se nos artrópodes que os transmitem; as doenças incluem a febre amarela, a dengue e as encefalites de St. Louis e do Oeste do Nilo. Ver Capítulos 22, 23 e 25.

*N. de R.T. Essa família foi separada em duas famílias independentes: Papillomaviridae e Polyomaviridae.

(*continua*)

Tabela 13.2 Famílias de vírus que afetam seres humanos (*Continuação*)

Características/ dimensões	Família viral	Gêneros importantes	Aspectos clínicos ou especiais
80 a 160 nm	Coronaviridae	*Coronavirus*	Associado a infecções do trato respiratório superior e ao resfriado comum; vírus da síndrome respiratória aguda severa (SARS, de *severe acute respiratory syndrome)*, vírus da síndrome respiratória por coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV, de *Middle East respiratory syndrome coronavirus)*. Ver Capítulo 24.
RNA de fita simples negativa, fita única			
70 a 180 nm	Rhabdoviridae	*Vesiculovirus* (vírus da estomatite vesicular) *Lyssavirus* (vírus da raiva)	Vírus em forma de projétil possuindo um envelope com espículas; causam raiva e numerosas doenças animais. Ver Capítulo 22.
80 a 14.000 nm	Filoviridae 	*Filovirus*	Vírus helicoidais envelopados; os vírus Ebola e Marburg são filovírus. Ver Capítulo 23.
150 a 300 nm	Paramyxoviridae	*Paramyxovirus Morbillivirus* (vírus do sarampo)	Os paramixovírus causam parainfluenza, caxumba e a doença de Newcastle em aves domésticas. Ver Capítulos 21, 24 e 25.
32 nm	Deltaviridae	Hepatite D	Depende de coinfecção com hepadnavírus. Ver Capítulo 25.
RNA de fita simples negativa, segmentado			
80 a 200 nm	Orthomyxoviridae	Vírus *influenza* A, B e C	As espículas presentes no envelope aglutinam hemácias. Ver Capítulo 24.
90 a 120 nm	Bunyaviridae	*Bunyavirus* (vírus da encefalite da Califórnia) *Hantavirus*	Os hantavírus causam febres hemorrágicas, como a febre hemorrágica coreana e a síndrome pulmonar, associadas a roedores. Ver Capítulos 22 e 23.
110 a 130 nm	Arenaviridae	*Arenavirus*	Os capsídeos helicoidais possuem grânulos contendo RNA; causam coriomeningite linfocitária, febre hemorrágica venezuelana e a febre de Lassa. Ver Capítulo 23.
RNA de fita simples, produz DNA			
100 a 120 nm	Retroviridae	Oncovírus *Lentivirus* (HIV)	Incluem todos os vírus tumorais de RNA. Os oncovírus causam leucemia e tumores em animais; o lentivírus HIV causa a Aids. Ver Capítulo 19.
RNA de dupla-fita, não envelopado			
60 a 80 nm	Reoviridae	*Reovirus* *Rotavirus*	Geralmente envolvidos em infecções respiratórias brandas transmissíveis por artrópodes; a febre do carrapato do Colorado é a mais conhecida. Ver Capítulo 25.

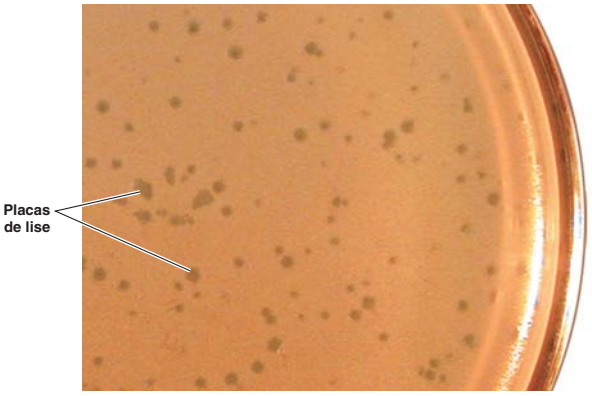


Figura 13.6 Placas de lise formadas por bacteriófagos. Placas de lise claras de diferentes tamanhos foram formadas pelo bacteriófago λ (lambda) em uma monocamada de *E. coli*.

P O que significa unidade formadora de placa?

Após vários ciclos de multiplicação viral, todas as bactérias localizadas nas proximidades da infecção inicial são destruídas. Isso leva à produção de zonas claras, ou **placas de lise**, que são visíveis na monocamada de células bacterianas na superfície do ágar (**Figura 13.6**). Enquanto as placas são formadas, as bactérias de outras regiões da placa de Petri e que não foram infectadas continuam se proliferando rapidamente e produzem áreas de turbidez.

Teoricamente, cada placa corresponde a um único vírus da suspensão original. Portanto, as concentrações das suspensões virais, medidas pelo número de placas formadas, é geralmente expressa em **unidades formadoras de placa** (**UFP**).

O cultivo de vírus animais em laboratório

Em laboratório, geralmente são utilizados três métodos para o cultivo de vírus animais. Esses métodos envolvem o uso de animais, ovos embrionados ou culturas celulares.

Em animais vivos

Alguns vírus só podem ser cultivados em animais, como camundongos, coelhos e porquinhos da índia. A maioria dos estudos para avaliar a resposta imune contra infecções virais também é realizada em animais infectados. A inoculação de animais pode ser utilizada como um procedimento diagnóstico para a identificação e o isolamento de um vírus a partir de amostras clínicas. Após ser inoculado com o espécime clínico, o animal é observado quanto ao aparecimento de sinais de doença ou é sacrificado para que seus tecidos possam ser analisados à procura de partículas virais.

Alguns vírus humanos não se multiplicam em animais, ou se multiplicam, mas não causam doenças. A falta de modelos animais naturais para o vírus da Aids tem dificultado o nosso entendimento sobre o processo da doença e tem impedido a realização de testes de fármacos que inibam a multiplicação do vírus *in vivo*. Os chimpanzés podem ser infectados com uma subespécie do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1, gênero *Lentivirus*), contudo, uma vez que eles não apresentam sintomas da doença, eles não podem ser utilizados para o estudo dos efeitos da multiplicação viral e no tratamento da doença. Vacinas contra a Aids estão sendo testadas atualmente em seres humanos, porém a doença evolui de maneira tão lenta em seres humanos que pode demorar anos para se determinar a eficácia desses imunógenos. Em 1986, foi descrita uma Aids símia (imunodeficiência em macacos), seguida de um relato em 1987 de uma Aids felina (imunodeficiência em gatos domésticos). Essas doenças são causadas por lentivírus intimamente relacionados ao HIV, que se desenvolvem em poucos meses, constituindo assim um modelo para se estudar a multiplicação viral em diferentes tecidos. Em 1990, foi desenvolvido um método para inoculação de camundongos com o HIV, que consiste no uso de camundongos imunodeficientes enxertados para a produção de células T e gamaglobulina humanas. Os camundongos fornecem um modelo confiável para o estudo da replicação viral, embora não sirvam de modelo para o desenvolvimento de vacinas.

Em ovos embrionados

Para vírus capazes de se multiplicar em *ovos embrionados*, essa é uma forma de hospedeiro conveniente e não dispendiosa para o cultivo de muitos vírus animais. Uma perfuração é realizada na casca do ovo embrionado, e uma suspensão viral ou uma suspensão de tecido com suspeita de contaminação viral é injetada no fluido presente no interior do ovo. O ovo contém várias membranas, assim, o vírus é injetado próximo àquela mais apropriada para a sua multiplicação (**Figura 13.7**). A multiplicação viral manifesta-se pela morte do embrião, por danos às células embrionárias ou pela formação de lesões típicas nas membranas. Esse método já foi um dos mais utilizados para o isolamento e a multiplicação viral, e atualmente ainda é usado na produção de vírus para algumas vacinas. É por isso que podemos ser questionados, antes de sermos vacinados, se somos alérgicos a ovo, pois proteínas do ovo podem estar presentes nessas preparações vacinais. (As reações alérgicas serão discutidas no Capítulo 19.)

Em culturas de células

As **culturas de células** substituíram os ovos embrionados como o meio de cultivo preferido para muitos vírus. As culturas celula-

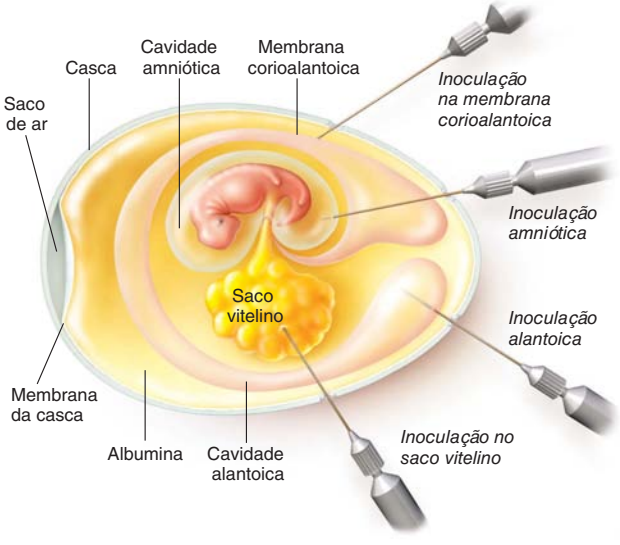


Figura 13.7 Inoculação em um ovo embrionado. Os vírus se multiplicarão na membrana do sítio de inoculação.

P Por que os vírus são cultivados em ovos e não em meios de cultura?

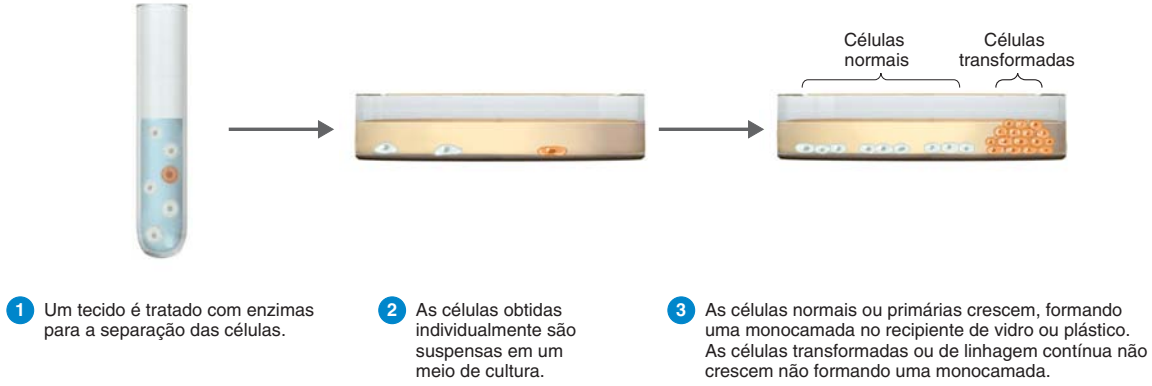


Figura 13.8 Culturas celulares. As células transformadas podem crescer indefinidamente em cultivo.

P Por que chamamos as células transformadas de células "imortais"?

res consistem no crescimento de células em meio de cultura em laboratório. É mais conveniente trabalhar com cultivos celulares do que com animais ou ovos embrionados, pois, em geral, os cultivos constituem coleções mais homogêneas de células e podem ser propagados e manipulados da mesma forma que as culturas bacterianas.

As linhagens de cultura celular são iniciadas pelo tratamento de fragmentos de tecido animal com enzimas que separam as células individuais (**Figura 13.8**). Essas células são suspensas em uma solução que fornece a pressão osmótica, os nutrientes e os fatores de crescimento necessários para o crescimento celular. As células normais tendem a aderir ao recipiente de plástico ou vidro e se reproduzem, formando uma monocamada. A infecção viral dessa monocamada muitas vezes causa a sua destruição à medida que os vírus se multiplicam. Essa deterioração celular, chamada de **efeito citopático** (**ECP**), é ilustrada na **Figura 13.9**. O ECP pode ser detectado e quantificado da mesma forma que as placas de lise produzidas por bacteriófagos em monocamadas de bactéria, sendo informado em termos de UFP/mL.

Os vírus podem multiplicar-se em células de linhagem primária ou contínua. As **células de linhagem primária**, derivadas de fragmentos de tecidos, tendem a morrer após poucas gerações. Determinadas linhagens celulares, denominadas **linhagens diploides**, derivadas de embriões humanos, podem manter-se por cerca de 100 gerações e são amplamente utilizadas para a multiplicação de vírus que requerem hospedeiros humanos. Linhagens como essas são utilizadas para o cultivo do vírus da raiva na produção de uma vacina antirrábica, chamada de vacina humana diploide (ver Capítulo 22).

As **células de linhagem contínua** são utilizadas na multiplicação rotineira de vírus em laboratório. Essas células transformadas (cancerosas) podem ser mantidas por um número indefinido de gerações, sendo muitas vezes chamadas de linhagens imortais (ver discussão sobre transformação, p. 381). Uma dessas linhagens, a célula HeLa, foi isolada do câncer de uma mulher (*He*nrietta *La*cks) que morreu em 1951. Após anos de cultivo em laboratório, muitas dessas linhagens perderam quase todas as suas características originais, porém essas alterações não interferiram no seu uso para a multiplicação viral. Apesar do sucesso do cultivo celular no isolamento e multiplicação viral, ainda existem alguns vírus que nunca puderam ser cultivados com êxito em cultura.

A ideia do cultivo celular data do final do século XIX, mas só se tornou uma técnica laboratorial após o desenvolvimento dos antibióticos nos anos seguintes à Segunda Guerra Mundial. O principal problema relacionado ao cultivo celular é que as células devem ser mantidas livres de contaminação microbiana. A manutenção de linhagens celulares requer pessoal treinado, com experiência considerável e trabalhando em tempo integral. Devido a essas dificuldades, a maioria dos laboratórios hospitalares e muitos laboratórios estaduais de saúde pública não conseguem isolar e identificar vírus na prática clínica. Em vez disso, as amostras de soro ou tecido são enviadas para laboratórios de referência especializados nessas funções.

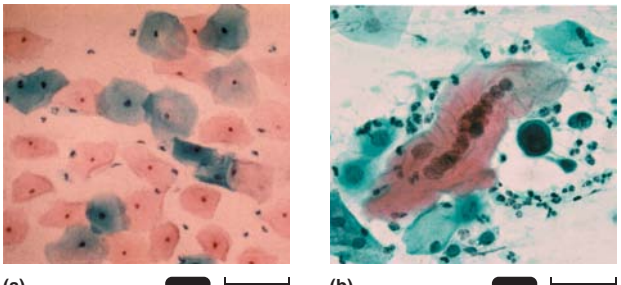


Figura 13.9 Efeito citopático dos vírus. **(a)** Células cervicais humanas não infectadas; cada uma tem um núcleo. **(b)** Após infecção pelo vírus HHV-2, a célula cervical em vermelho apresenta muitos núcleos preenchidos por vírus.

P Como a infecção por HHV-2 afeta as células?

Identificação viral

A identificação de isolados virais não é uma tarefa fácil. Primeiro, os vírus só podem ser visualizados com o auxílio de um microscópio eletrônico. Os métodos sorológicos, como o *Western blotting*, são os métodos de identificação mais comumente utilizados (ver Figura 10.12, p. 279). Nesses testes, o vírus é detectado e identificado por sua reação com anticorpos. Os anticorpos serão discutidos em detalhes no Capítulo 17, e alguns testes imuno-

lógicos para a identificação viral, no Capítulo 18. A observação dos efeitos citopáticos, descritos no Capítulo 15 (pp. 430-432), também é útil na identificação viral.

Os virologistas podem identificar e caracterizar os vírus utilizando técnicas moleculares modernas, como os polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição (RFLPs, de *restriction fragment length polymorphisms*) (Capítulo 9, p. 254) e a reação em cadeia da polimerase (PCR) (Capítulo 9, p. 243). A PCR foi utilizada para amplificação do RNA viral e identificação do vírus do Oeste do Nilo nos Estados Unidos, em 1999, e do coronavírus associado à SARS na China, em 2002.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é o método de contagem de placa? **13-5**
- Por que, na prática, células de linhagem contínua são mais utilizadas para o cultivo viral do que células de linhagem primária? **13-6**
- Quais métodos você poderia utilizar para a identificação do vírus *influenza* em um paciente? **13-7**

Multiplicação viral

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-8 Descrever o ciclo lítico dos bacteriófagos T-pares.

13-9 Descrever o ciclo lisogênico do bacteriófago lambda.

13-10 Comparar e contrastar o ciclo de multiplicação dos vírus animais contendo DNA ou RNA.

O ácido nucleico de um vírion contém somente uma pequena quantidade dos genes necessários para a síntese de novos vírus. Entre eles estão os genes que codificam os componentes estruturais do vírion, como as proteínas do capsídeo, e os genes que codificam algumas enzimas utilizadas no ciclo de multiplicação viral. Essas enzimas são sintetizadas e funcionam somente quando o vírus está dentro da célula hospedeira. As enzimas virais estão quase exclusivamente envolvidas na replicação e no processamento do ácido nucleico viral. As enzimas necessárias para a síntese de proteínas, os ribossomos, o tRNA e a produção de energia são fornecidos pela célula hospedeira e são usados na síntese de proteínas virais, incluindo enzimas virais. Embora os menores vírions não envelopados não contenham nenhuma enzima, os vírions maiores podem possuir uma ou mais enzimas que auxiliam no processo de penetração do vírus na célula hospedeira ou na replicação do ácido nucleico viral.

ASM: a síntese de material genético e de proteínas virais é dependente das células hospedeiras.

Assim, para que um vírus se multiplique, ele precisa invadir a célula hospedeira e assumir o comando da sua maquinaria metabólica. Um único vírion pode dar origem, em uma única célula hospedeira, a algumas ou mesmo milhares de partículas virais iguais. Esse processo pode alterar drasticamente a célula hospedeira, podendo causar sua morte. Em algumas infecções virais, a célula sobrevive e continua a produzir vírus indefinidamente.

A multiplicação dos vírus pode ser demonstrada com uma **curva de ciclo único** (**Figura 13.10**). Os dados podem ser obtidos por infecção de todas as células de uma cultura e posterior teste do meio de cultura e das células quanto à presença de vírions, proteínas e ácidos nucleicos virais.

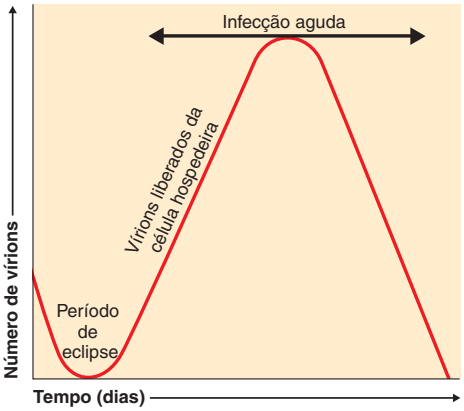


Figura 13.10 Curva de ciclo único. Novos vírions infecciosos só são encontrados na cultura após a biossíntese e a maturação. A maioria das células infectadas morre como resultado da infecção; consequentemente, novos vírions não serão mais produzidos.

P O que pode ser detectado nas células durante a biossíntese e a maturação?

Multiplicação de bacteriófagos

Embora a maneira pela qual um vírus penetra e é liberado da célula hospedeira possa variar, o mecanismo básico de multiplicação viral é similar para todos os vírus. Os bacteriófagos podem multiplicar-se por dois mecanismos alternativos: o ciclo lítico e o ciclo lisogênico. O **ciclo lítico** termina com a lise e morte da célula hospedeira, ao passo que no **ciclo lisogênico** a célula hospedeira permanece viva**.** Visto que os *bacteriófagos T-pares* (T2, T4 e T6) são os mais estudados, descreveremos sua multiplicação em seu hospedeiro *E. coli*, como um exemplo de ciclo lítico.

Bacteriófagos T-pares: o ciclo lítico

Os vírions dos bacteriófagos T-pares são grandes, complexos e não envelopados, e apresentam uma estrutura característica de cabeça e cauda, como mostrado na Figura 13.5a e na **Figura 13.11**. O tamanho de seu DNA corresponde a apenas cerca de 6% do DNA de uma bactéria *E. coli*, ainda assim o fago possui DNA suficiente para codificar mais de 100 genes. O ciclo de multiplicação desses fagos, assim como o de todos os outros vírus, ocorre em cinco etapas distintas: adsorção, penetração, biossíntese, maturação e liberação.

Adsorção (1) Após uma colisão ao acaso entre as partículas do fago e da bactéria, ocorre a *adesão,* ou *adsorção*. Durante esse processo, um sítio de adesão no vírus liga-se ao sítio do receptor complementar na célula bacteriana. Essa ligação consiste em uma interação química, na qual se formam ligações fracas entre o sítio de adsorção e o receptor celular. Os bacteriófagos T-pares possuem fibras na extremidade da cauda, que atuam como sítios de adesão.* Os receptores complementares estão na parede da célula bacteriana.

*N. de R.T. Esses sítios de adesão são também chamados de receptores.

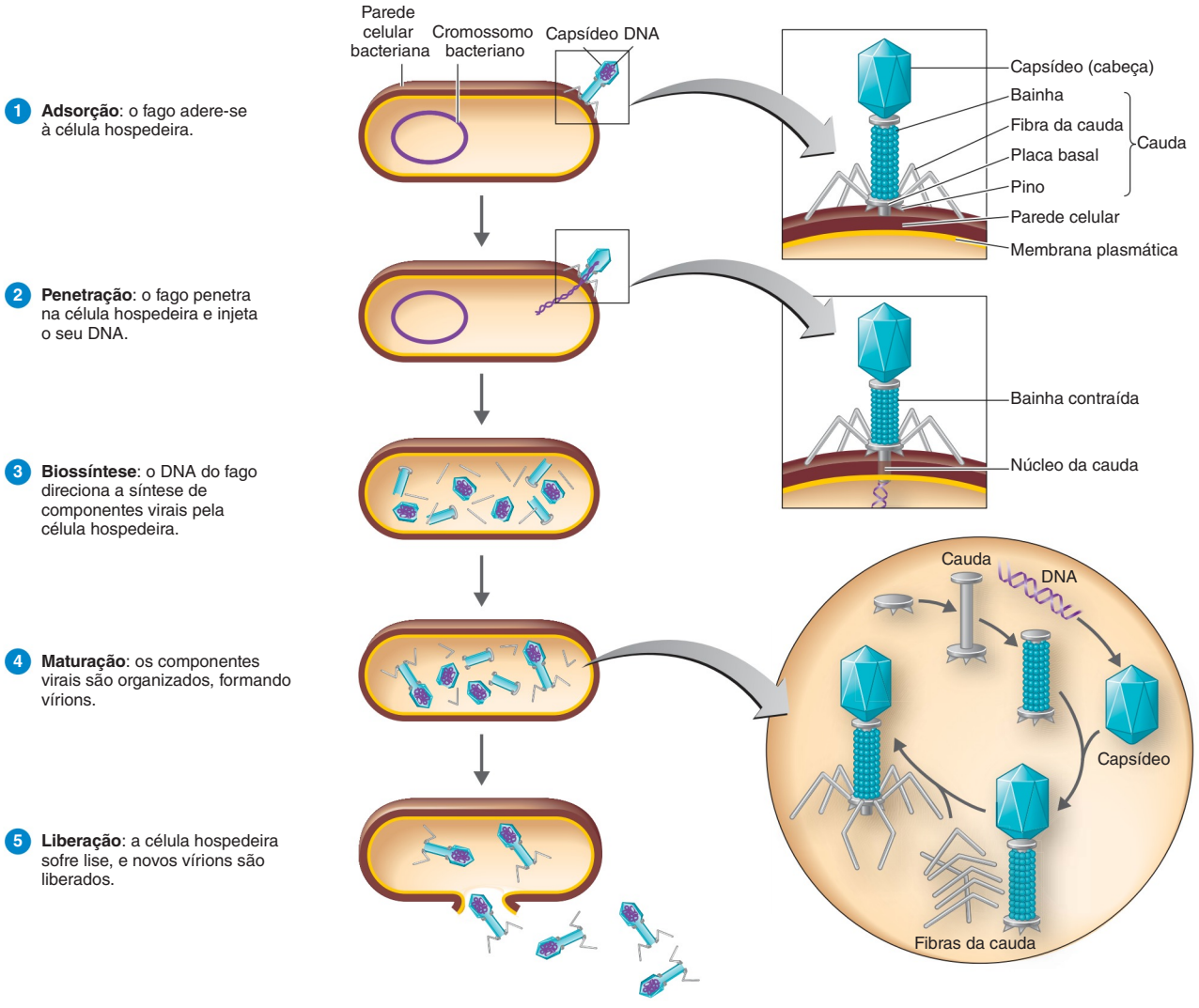


Figura 13.11 O ciclo lítico de um bacteriófago T-par.

P Qual é o resultado de um ciclo lítico?

Penetração 2 Após a adsorção, os bacteriófagos T-pares injetam seu DNA (ácido nucleico) dentro da bactéria. Para isso, a cauda do bacteriófago libera uma enzima, a **lisozima fágica**, que degrada uma porção da parede celular bacteriana. Durante o processo de *penetração*, a bainha da cauda do fago se contrai, e o centro da cauda atravessa a parede da célula bacteriana. Quando o centro da cauda alcança a membrana plasmática, o DNA da cabeça do fago penetra na bactéria, atravessando o lúmen da cauda e da membrana plasmática. O capsídeo permanece do lado de fora da célula bacteriana. Portanto, a partícula do fago funciona como uma seringa hipodérmica, injetando o DNA dentro da célula bacteriana.

Biossíntese 3 Assim que o DNA do bacteriófago alcança o citoplasma da célula hospedeira, ocorre a biossíntese do ácido nucleico e de proteínas virais. A síntese proteica do hospedeiro é interrompida pela degradação do seu DNA induzida pelo vírus, pela ação de proteínas virais que interferem com a transcrição, ou pela inibição da tradução.

Inicialmente, o fago utiliza os nucleotídeos e várias enzimas da célula hospedeira para sintetizar muitas cópias de seu DNA. Logo em seguida, inicia-se a biossíntese das proteínas virais. Todo o RNA transcrito na célula corresponde ao mRNA transcrito a partir do DNA do fago para a síntese de enzimas virais e das proteínas do capsídeo viral. Os ribossomos, as enzimas e os aminoácidos da célula hospedeira são usados na tradução. Durante o ciclo de multiplicação do fago, controles gênicos regulam a transcrição de regiões diferentes do DNA. Por exemplo, mensagens precoces são traduzidas em proteínas virais precoces, que são as enzimas usadas na síntese do DNA do fago. Da mesma

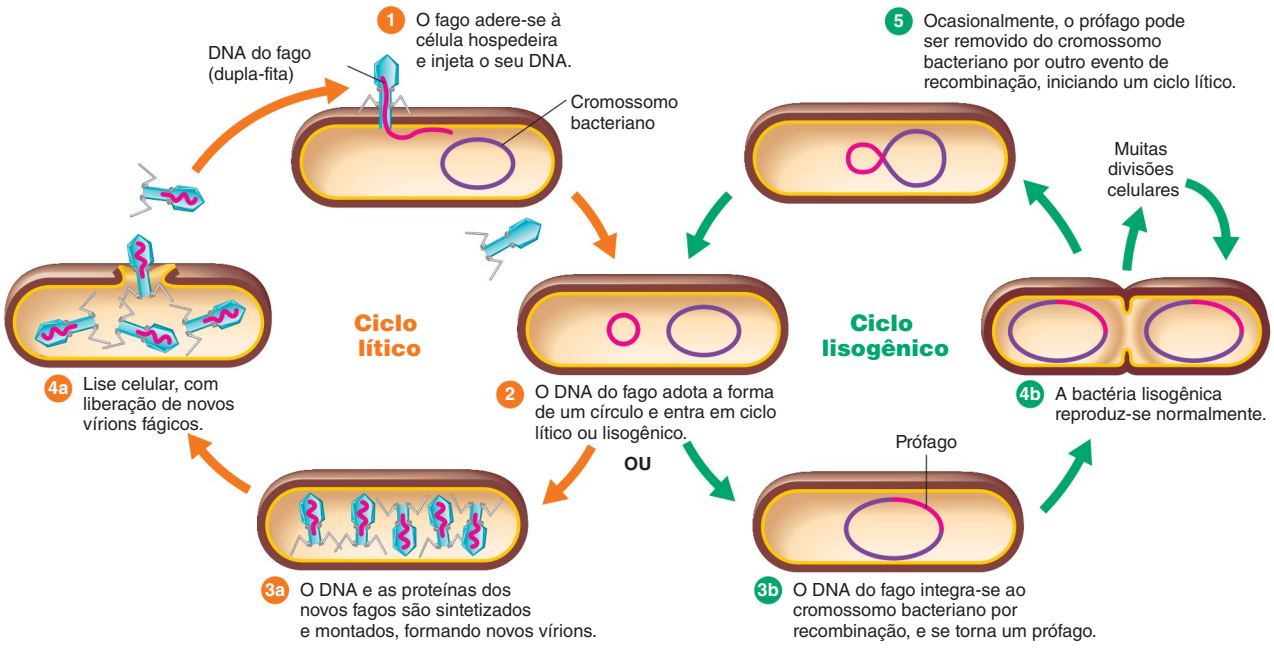


Figura 13.12 O ciclo lisogênico do bacteriófago λ em *E. coli*.

P Quais são as diferenças entre o ciclo lisogênico e o ciclo lítico?

forma, mensagens tardias são traduzidas em proteínas tardias, utilizadas na síntese do capsídeo viral.

Durante vários minutos após a infecção, os fagos completos não podem ser encontrados na célula hospedeira. Somente componentes isolados – DNA e proteína – podem ser detectados. O período da multiplicação viral no qual vírions completos e infecciosos ainda não são encontrados é chamado de **período de eclipse**.

Maturação 4 A próxima sequência de eventos consiste na *maturação*.* Durante esse processo, vírions completos são formados a partir do DNA e dos capsídeos do bacteriófago. Os componentes virais se organizam espontaneamente para formar a partícula viral, eliminando, assim, a necessidade de muitos genes não estruturais e de outros produtos gênicos. As cabeças e as caudas dos fagos são montadas separadamente a partir de subunidades de proteínas: a cabeça recebe o DNA viral e se liga à cauda.

Liberação 5 O estágio final da multiplicação viral consiste na *liberação* dos vírions da célula hospedeira. O termo **lise** geralmente é utilizado para essa etapa da multiplicação dos fagos T-pares, pois, nesse caso, a membrana citoplasmática é rompida (lise). A lisozima, codificada por um gene viral, é sintetizada dentro da célula. Essa enzima destrói a parede celular bacteriana, liberando os novos bacteriófagos produzidos. Os bacteriófagos liberados infectam outras células vizinhas suscetíveis, e o ciclo de multiplicação viral se repete nestas células.

*N. de R.T. Esta fase é também chamada de **morfogênese**.

Bacteriófago Lambda (λ): o ciclo lisogênico

Em contraste aos bacteriófagos T-pares, alguns vírus não causam a lise e a morte da célula hospedeira quando se multiplicam. Esses *fagos lisogênicos* (também denominados *fagos temperados*) podem induzir um ciclo lítico, mas também são capazes de incorporar seu DNA ao DNA da célula hospedeira para iniciar um ciclo lisogênico. Na **lisogenia**, o fago permanece latente (inativo). As células bacterianas hospedeiras são conhecidas como *células lisogênicas*.

Utilizaremos o bacteriófago λ (lambda), um fago lisogênico bem estudado, como exemplo de ciclo lisogênico (**Figura 13.12**).

1 Após a penetração em uma célula de *E. coli*,

2 o DNA do fago, originalmente linear, adota o formato de um círculo.

3a Esse círculo pode se multiplicar e ser transcrito,

4a levando à produção de novos fagos e à lise celular (ciclo lítico).

3b Alternativamente, o círculo pode se recombinar com o DNA bacteriano circular e se tornar parte dele (ciclo lisogênico). O DNA do fago inserido no cromossomo bacteriano passa a ser chamado de **prófago**. A maioria dos genes do prófago é reprimida por duas proteínas repressoras codificadas pelo genoma do prófago. Esses repressores interrompem a transcrição de todos os outros genes do fago ao ligarem-se aos operadores. Dessa forma, os genes fágicos que poderiam direcionar a síntese e a liberação de novos vírions são desligados, da mesma forma que os ge-

nes do óperon *lac* de *E. coli* são desligados pelo repressor *lac* (Figura 8.12, p. 216).

Sempre que a maquinaria celular replicar o cromossomo bacteriano,

4b o DNA do prófago também será replicado. O prófago permanece latente na progênie celular.

5 Entretanto, um evento espontâneo raro, ou mesmo a ação da luz UV ou de determinadas substâncias químicas, pode levar à excisão (salto) do DNA do prófago e ao início do ciclo lítico.

A lisogenia apresenta três consequências importantes. Em primeiro lugar, as células lisogênicas são imunes à reinfecção pelo mesmo fago. (Contudo, a célula hospedeira não é imune à reinfecção por outros tipos de fagos.) A segunda consequência da lisogenia é a **conversão fágica**; isto é, a célula hospedeira pode exibir novas propriedades. Por exemplo, a bactéria *Corynebacterium diphtheriae*, que causa a difteria, é um patógeno cujas características promotoras da doença são relacionadas à síntese de uma toxina. Essa bactéria só pode produzir toxina quando carreia um fago temperado, pois o gene que codifica a toxina está no prófago. Em outro exemplo, somente os estreptococos que carreiam um fago lisogênico ou temperado são capazes de produzir a toxina relacionada à síndrome do choque tóxico. A toxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, a bactéria que causa o botulismo, é codificada por um gene do prófago, assim como a toxina Shiga, que é produzida por linhagens patogênicas de *E. coli*.

A terceira consequência da lisogenia é que ela torna possível a **transdução especializada**. Genes bacterianos podem ser empacotados em um capsídeo fágico e transferidos para outra bactéria em um processo chamado de transdução generalizada (ver Figura 8.30, p. 231). Qualquer gene bacteriano pode ser transferido por esse processo, uma vez que o cromossomo do hospedeiro está fragmentado em pedaços, que podem ser empacotados em um capsídeo fágico. Entretanto, na transdução especializada, apenas determinados genes bacterianos podem ser transferidos.

A transdução especializada é mediada por um fago lisogênico, que empacota o DNA bacteriano *junto com* seu próprio DNA no mesmo capsídeo. Quando um prófago é excisado do cromossomo do hospedeiro, genes adjacentes de ambos os lados podem permanecer ligados ao DNA do fago. Na **Figura 13.13**, o bacteriófago λ carreia o gene *gal*, de seu hospedeiro galactose-positivo, para a fermentação da galactose. O fago transfere esse gene para uma célula galactose-negativa, tornando-a galactose-positiva.

Certos vírus animais podem sofrer processos muito semelhantes à lisogenia. Os vírus animais que permanecem latentes por longos períodos dentro das células, sem se multiplicarem ou sem causarem doenças, podem inserir-se no cromossomo da célula hospedeira ou permanecer separados do DNA hospedeiro em um estado reprimido (como alguns fagos lisogênicos). Os vírus que causam câncer também podem estar latentes, como será discutido adiante neste capítulo.

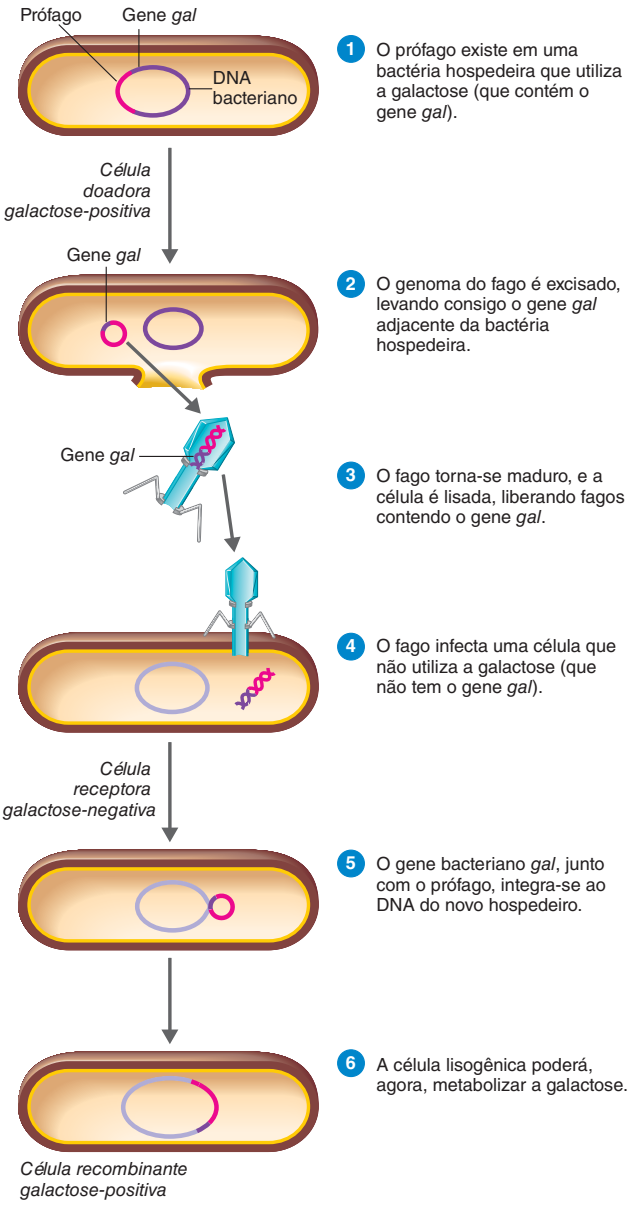


Figura 13.13 Transdução especializada. Quando excisado do cromossomo bacteriano hospedeiro, o prófago pode carrear um pedaço do DNA adjacente a ele no cromossomo bacteriano.

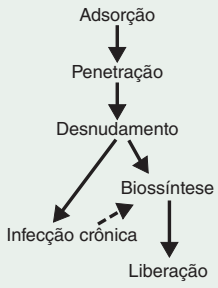
P Quais são as diferenças entre a transdução especializada e o ciclo lítico?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como os bacteriófagos obtêm nucleotídeos e aminoácidos se não possuem nenhuma enzima metabólica para a sua síntese? **13-8**
- A bactéria *Vibrio cholerae* produz toxina e é capaz de causar cólera somente quando está lisogênica. O que isso significa? **13-9**

https://livros-pdf-ciencias-exatas.blogspot.com.br/

Tabela 13.3 Comparação entre a multiplicação viral dos bacteriófagos e dos vírus animais

Estágio	Bacteriófagos	Vírus animais
	As fibras da cauda ligam-se às proteínas da parede celular	Os sítios de adesão são proteínas e glicoproteínas da membrana plasmática
	O DNA viral é injetado na célula hospedeira	O capsídeo penetra por endocitose mediada por receptor ou por fusão
	Desnecessário	Remoção enzimática das proteínas do capsídeo
	No citoplasma	No núcleo (vírus com genoma DNA) ou citoplasma (vírus com genoma RNA)
	Lisogenia	Latência; infecções virais lentas; câncer
	A célula hospedeira sofre lise	Os vírus envelopados brotam; os não envelopados rompem a membrana plasmática

Multiplicação de vírus animais

A multiplicação dos vírus animais segue o padrão básico da multiplicação dos bacteriófagos, contudo apresenta várias diferenças, resumidas na **Tabela 13.3**. Os vírus animais diferem dos fagos no seu mecanismo de penetração na célula hospedeira. Além disso, uma vez dentro da célula, a síntese e a montagem de novos componentes virais são ligeiramente diferentes, em parte devido às diferenças entre as células procarióticas e eucarióticas. Os vírus animais têm determinados tipos de enzimas não encontrados nos fagos. Finalmente, os vírus animais e os fagos diferem quanto aos mecanismos de maturação e liberação, e quanto aos efeitos de sua multiplicação na célula hospedeira.

Um vírus necessita de células hospedeiras vivas para a sua multiplicação, mas precisa interromper a síntese de proteínas do hospedeiro, para que os genes virais sejam traduzidos. Pesquisas recentes indicam que os vírus utilizam diversos mecanismos para inibir a expressão dos genes da célula hospedeira. Proteínas precoces virais podem bloquear a transcrição, mRNA circulante ou uma tradução em andamento. Na discussão seguinte sobre a multiplicação de vírus animais, consideraremos os processos comuns aos vírus de DNA e de RNA. Esses processos são adsorção, penetração, desnudamento e liberação. Examinaremos também as diferenças entre os dois tipos de vírus (de DNA e RNA), com relação aos processos de biossíntese.

Adsorção

Como os bacteriófagos, os vírus animais têm sítios de adsorção que se ligam a sítios receptores na superfície da célula hospedeira. No entanto, os receptores das células animais são proteínas e glicoproteínas da membrana plasmática. Além disso, os vírus animais não têm apêndices, como as fibras da cauda de alguns bacteriófagos. Os sítios de ligação dos vírus animais estão distribuídos ao longo de toda a superfície da partícula viral, e os sítios em si variam de um grupo de vírus para outro. Nos adenovírus, que são vírus icosaédricos, os sítios de ligação são pequenas fibras nos vértices do icosaedro (ver Figura 13.2b). Na maioria dos vírus envelopados, como o vírus *influenza*, os sítios de adesão são espículas localizadas na superfície do envelope (ver Figura 13.3b). Logo que uma espícula se liga ao receptor da célula hospedeira, sítios receptores adicionais da mesma célula migram em direção ao vírus. A ligação de muitos sítios completa o processo de adsorção.

Os sítios receptores são proteínas da célula hospedeira. As proteínas desempenham funções normais para o hospedeiro e são sequestradas pelo vírus. Isso pode explicar as diferenças individuais na suscetibilidade a um vírus em particular. Por exemplo, pessoas que não possuem o receptor celular para o parvovírus B19 (denominado antígeno P) são naturalmente resistentes à infecção e não desenvolvem a "quinta doença", causada por esse vírus (ver p. 595). A compreensão da natureza do processo de adsorçãopode levar ao desenvolvimento de fármacos que previnem as infecções virais. Anticorpos monoclonais (discutidos no Capítulo 18) que se ligam ao sítio de adesão de um vírus ou a receptores celulares talvez possam, em breve, ser utilizados no tratamento de algumas infecções virais.

Penetração

Após a adsorção, ocorre a penetração. Muitos vírus penetram nas células eucarióticas por **endocitose mediada por receptor** (Capítulo 4, p. 97). A membrana plasmática celular está constantemente sofrendo invaginações para formar vesículas. Essas vesículas contêm elementos originados do exterior da célula e que são levados para o seu interior para serem digeridos. Se um vírion se liga à membrana plasmática de uma potencial célula hospedeira, a célula envolverá o vírion e formará uma vesícula (**Figura 13.14a**).

Os vírus envelopados podem penetrar por um processo alternativo, chamado de **fusão**, no qual o envelope viral se funde à membrana plasmática e libera o capsídeo no citoplasma da célula (Figura 13.14b).

Desnudamento

Durante o período de eclipse da infecção viral, os vírus são desmontados e não são observadas partículas virais dentro da célula. O **desnudamento** é a separação do ácido nucleico viral de seu envoltório proteico. Esse processo varia de acordo com o tipo de vírus. Alguns vírus animais concluem o processo de desnudamento por ação de enzimas lisossomais da

(a) Penetração de um retrovírus de suínos por endocitose mediada por receptor.

(b) Penetração de um herpes-vírus por fusão.

Figura 13.14 A entrada dos vírus nas células hospedeiras. Após a adsorção, os vírus penetram nas células hospedeiras por **(a)** endocitose mediada por receptor ou **(b)** por fusão do envelope viral à membrana celular.

P Em qual destes processos a célula está capturando ativamente o vírus?

célula hospedeira. Essas enzimas degradam as proteínas do capsídeo viral. O desnudamento dos poxvírus é concluído por uma enzima específica codificada pelo genoma viral e sintetizada logo após a infecção. O desnudamento do vírus *influenza* ocorre em uma vesícula, em pH baixo. O desnudamento dos togavírus ocorre nos ribossomos presentes no citoplasma da célula hospedeira.

ASM: os ciclos de replicação (lítico e lisogênico) diferem-se entre os vírus e são determinados por suas estruturas singulares, bem como por seus genomas.

As maiores diferenças entre os vírus são observadas durante a biossíntese dos componentes virais. Discutiremos a biossíntese dos vírus de DNA e, em seguida, a biossíntese dos vírus de RNA.

A biossíntese dos vírus de DNA

Em geral, os vírus de DNA replicam seu genoma no núcleo da célula hospedeira, usando enzimas virais, e sintetizam as proteínas do capsídeo e outras proteínas no citoplasma, usando enzimas do hospedeiro. As proteínas migram, então, para o núcleo e são reunidas ao DNA recém-sintetizado para formar os novos vírions. Os vírions são transportados pelo retículo endoplasmático para a membrana da célula hospedeira e são liberados. Os herpes-vírus, os papovavírus, os adenovírus e os hepadnavírus seguem esse padrão de biossíntese (**Tabela 13.4**). Os poxvírus são uma exceção, pois todos os seus componentes são sintetizados no citoplasma.

Como exemplo da multiplicação de um vírus de DNA, a sequência de eventos dos papovavírus é mostrada na **Figura 13.15**.

1-2 Após a adsorção, a penetração e o desnudamento, o DNA viral é liberado no núcleo da célula hospedeira.

3 Ocorre a transcrição de uma porção do DNA viral que codifica os genes "precoces", seguida da sua tradução. Os produtos desses genes são enzimas requeridas para a multiplicação do DNA viral. Na maioria dos vírus de DNA, a transcrição precoce é realizada pela transcriptase do hospedeiro (RNA-polimerase); os poxvírus, no entanto, possuem sua própria transcriptase.

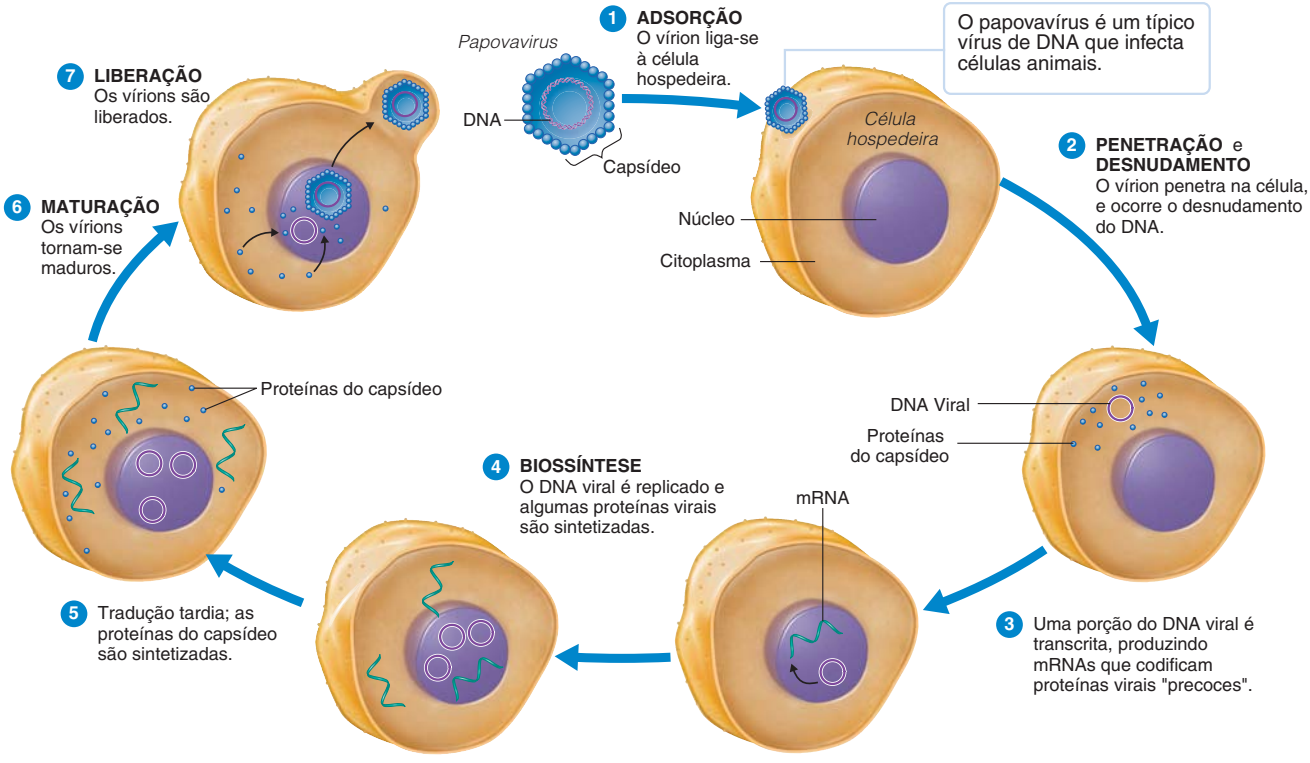
4 Algum tempo após o início da replicação do DNA, ocorre a transcrição e a tradução dos genes "tardios". As proteínas tardias incluem as proteínas do capsídeo e outras proteínas estruturais.

5 Isso leva à síntese das proteínas do capsídeo, que ocorre no citoplasma da célula hospedeira.

Tabela 13.4 Comparação da biossíntese dos vírus de DNA e RNA

Ácido nucleico viral	Família viral	Características especiais da biossíntese
DNA, fita simples	Parvoviridae	Enzimas celulares transcrevem o DNA viral no núcleo
DNA, dupla-fita	Herpesviridae Papovaviridae	Enzimas celulares transcrevem o DNA viral no núcleo
	Poxviridae	Enzimas virais transcrevem o DNA viral no citoplasma
DNA, transcriptase reversa	Hepadnaviridae	Enzimas celulares transcrevem o DNA viral no núcleo; a transcriptase reversa copia o mRNA para sintetizar o DNA viral
RNA, fita positiva	Picornaviridae Togaviridae	O RNA viral funciona como molde para a síntese da RNA-polimerase; a enzima sintetiza mRNA no citoplasma utilizando a fita negativa do RNA como molde
RNA, fita negativa	Rhabdoviridae	Enzimas virais sintetizam mRNA no citoplasma utilizando o RNA viral como molde
RNA, dupla-fita	Reoviridae	Enzimas virais sintetizam mRNA no citoplasma, utilizando a fita negativa do RNA como molde
RNA, transcriptase reversa	Retroviridae	A transcriptase reversa sintetiza DNA no citoplasma utilizando o RNA viral como molde; o DNA se desloca para o núcleo

13.15 FIGURA DE BASE Replicação de um vírus animal contendo DNA



CONCEITOS ESSENCIAIS

- A replicação dos vírus animais geralmente consiste nas seguintes etapas: adsorção, penetração, desnudamento, biossíntese de ácido nucleico e proteínas, maturação e liberação.
- O conhecimento acerca das fases da replicação viral é importante para estratégias de desenvolvimento de fármacos e para a compreensão da patologia das doenças.

6 Após a migração das proteínas do capsídeo para o núcleo celular, ocorre a maturação; o DNA viral e as proteínas do capsídeo se organizam para formar os vírus completos.

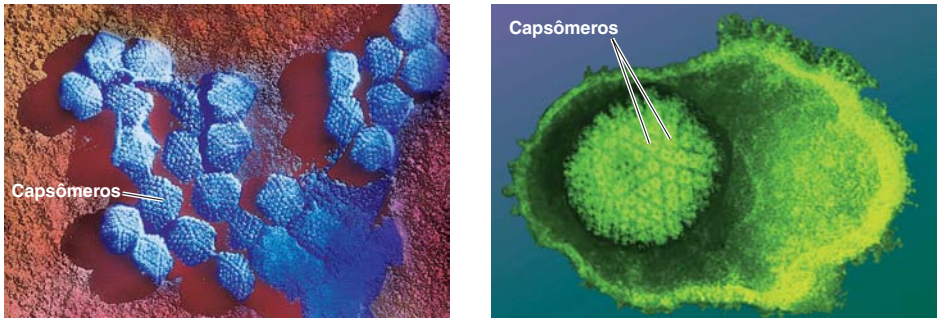
7 Os vírus completos são, então, liberados da célula hospedeira.

Alguns vírus que possuem genoma de DNA são descritos a seguir.

Adenoviridae Nomeados em homenagem às adenoides, local de onde foram isolados pela primeira vez, os adenovírus causam doenças respiratórias agudas – o resfriado comum (**Figura 13.16a**).

Poxviridae Todas as doenças causadas pelos poxvírus, entre elas a varíola humana e a varíola bovina (*Cowpox*), apresentam lesões cutâneas (ver Figura 21.10, p. 591). A palavra *Pox* refere-se a lesões pustulares. A multiplicação viral é iniciada pela transcriptase viral; os componentes virais são sintetizados e montados no citoplasma da célula hospedeira.

Herpesviridae São conhecidos aproximadamente 100 herpes-vírus (Figura 13.16b). Assim denominados devido ao aspecto disseminado (*herpético*) das úlceras do herpes labial. Entre as espécies de herpes-vírus humanos (HHV, de *human herpesviruses*) estão o HHV-1 e o HHV-2, ambos do gênero *Simplexvirus*, que causam o herpes labial; o HHV-3, gênero *Varicellovirus*, que cau-



(a) *Mastadenovirus* **(b)** *Simplexvirus*

Figura 13.16 Vírus animais contendo DNA. (a) Adenovírus corados negativamente concentrados por centrifugação. Os capsômeros individuais são claramente visíveis. **(b)** O envelope circundando o capsídeo deste herpes-vírus humano se rompeu, conferindo a aparência típica de "ovo frito".

P Qual é a morfologia desses vírus?

sa a catapora; o HHV-4, gênero *Lymphocryptovirus*, que causa a mononucleose infecciosa; o HHV-5, gênero *Cytomegalovirus*, que causa a doença de inclusão citomegálica; o HHV-6, gênero *Roseolovirus,* que causa a roséola; o HHV-7, *Roseolovirus*, que infecta principalmente crianças, causando um exantema semelhante ao sarampo; e o HHV-8, *Rhadinovirus*, que causa o sarcoma de Kaposi, principalmente em pacientes com Aids.

Papovaviridae O nome papovavírus deriva-se de *pa*pilomas (verrugas), *po*liomas (tumores) e *va*cuolização (vacúolos citoplasmáticos produzidos por alguns desses vírus). As verrugas são causadas por membros do gênero *Papillomavirus*. Algumas espécies do gênero *Papillomavirus* são capazes de transformar células e causam câncer. O DNA viral é replicado no núcleo celular juntamente com os cromossomos da célula hospedeira. As células hospedeiras podem proliferar, resultando em um tumor.

Hepadnaviridae Os hepadnavírus são assim denominados por serem capazes de causar *hepa*tite e por conterem *DNA* (Figura 25.14, p. 727). O único gênero dessa família causa a hepatite B. (Os vírus que causam as hepatites A, C, D, E, F e G, embora não sejam relacionados entre si, são vírus de RNA. A hepatite é discutida no Capítulo 25.) Os hepadnavírus diferem de outros vírus de DNA pelo fato de sintetizarem o seu DNA a partir de RNA, usando a transcriptase reversa viral. Este DNA serve como molde para a produção de mRNA e do genoma de DNA viral. Essa enzima é discutida mais adiante, juntamente com os retrovírus, outra família que possui a transcriptase reversa.

A biossíntese dos vírus de RNA

Os vírus de RNA multiplicam-se essencialmente da mesma forma que os vírus de DNA, com exceção de que os vírus de RNA se multiplicam no citoplasma da célula hospedeira. Diversos mecanismos distintos de produção de mRNA são observados entre os diferentes grupos de vírus de RNA (ver Tabela 13.4). Embora os detalhes desses mecanismos estejam além do escopo deste texto, para fins comparativos serão descritos os ciclos de multiplicação dos quatro tipos de ácidos nucleicos dos vírus de RNA (três dos quais são mostrados na **Figura 13.17**). As principais diferenças entre os processos de multiplicação residem na forma como o mRNA e o RNA viral são produzidos. Estes vírus têm uma **RNA--polimerase dependente de RNA**. Essa enzima não é codificada em nenhum genoma celular. Os genes virais induzem a produção dessa enzima pela célula hospedeira. Essa enzima catalisa a síntese de outra fita de RNA, complementar à sequência de bases da fita infecciosa original. Assim que o RNA e as proteínas virais são sintetizados, a maturação ocorre de maneira similar àquela de todos os vírus animais, como discutiremos resumidamente.

Picornaviridae Os picornavírus, assim como os enterovírus e os poliovírus (ver Capítulo 22, p. 618), são vírus de RNA de fita simples. São os menores vírus conhecidos; e o prefixo *pico-* (pequeno) mais *RNA* confere o nome a esses vírus. O RNA do vírion é chamado de **fita senso** (ou **fita positiva**), pois pode atuar como mRNA. Após o término da adsorção, penetração e desnudamento, o RNA viral de fita simples é traduzido em duas proteínas principais. Uma delas inibe a síntese de RNA da célula hospedeira, e a outra consiste na RNA-polimerase dependente de RNA.

Caso clínico

Com base nos resultados anormais do TFH, o médico de Tina a diagnostica com hepatite infecciosa. Este não é o primeiro caso que ele atende neste mês. Na verdade, o departamento de saúde local recebeu outros 31 relatos de pessoas com hepatite. Esse é um número alto para uma cidade de 4 mil habitantes. O departamento de saúde precisa descobrir com qual tipo de hepatite está lidando, uma vez que o termo *hepatite* refere-se a qualquer inflamação do fígado. A hepatite infecciosa pode ser causada por um membro das famílias *Picornaviridae*, *Hepadnaviridae* ou *Flaviviridae*.

O departamento de saúde precisará realizar a distinção entre estas famílias virais. Liste o método de transmissão, a morfologia, o ácido nucleico e o tipo de replicação destas três famílias virais. (*Dica:* ver, na seção Doenças em foco 25.3, p. 728, uma lista completa dos vírus que causam hepatite.)

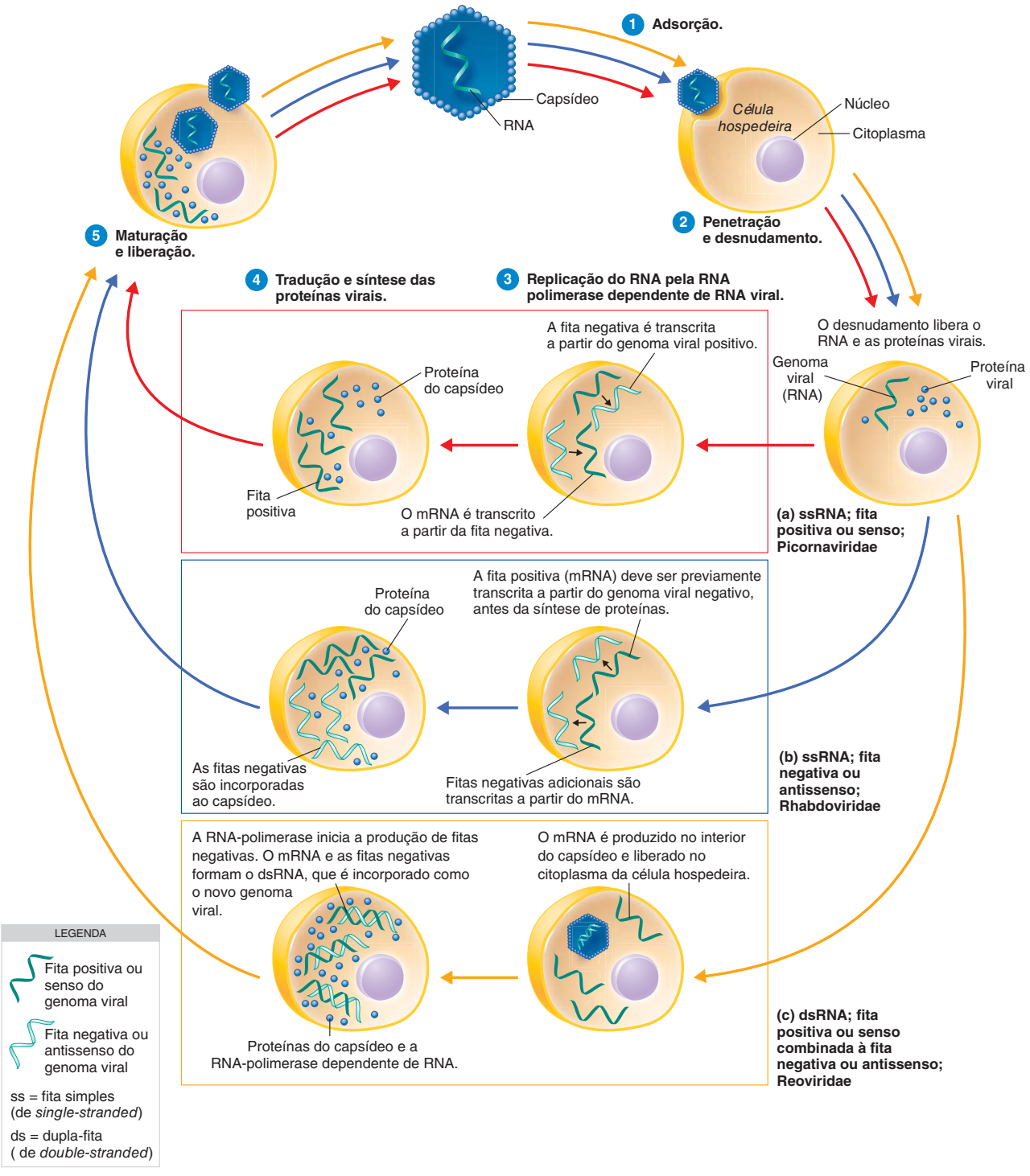
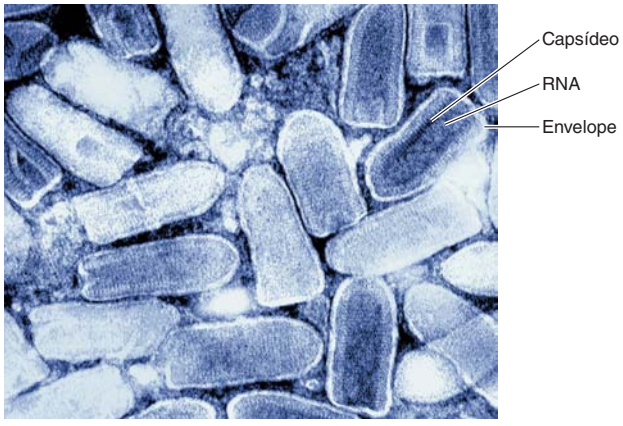
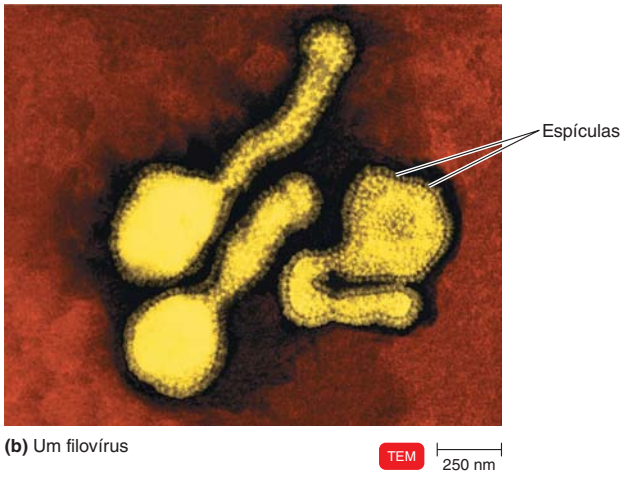


Figura 13.17 Vias de multiplicação usadas por vários vírus contendo RNA. **(a)** Após o desnudamento, os vírus de RNA de fita simples (ssRNA) com genoma de fita positiva são capazes de sintetizar proteínas diretamente de sua fita positiva. Usando a fita positiva como molde, eles transcrevem fitas negativas para produzir fitas positivas adicionais, que servem como mRNA e são incorporadas dentro do capsídeo como genoma viral. **(b)** Os vírus de ssRNA com genoma de fita negativa devem transcrever uma fita positiva para servir como mRNA, antes do início da síntese de proteínas virais. O mRNA transcreve fitas negativas adicionais para serem incorporadas ao capsídeo viral. Os vírus de ssRNA, assim como **(c)** os vírus de dsRNA, devem utilizar o mRNA (fita positiva) para codificar suas proteínas, inclusive as proteínas do capsídeo.

P Por que a fita negativa de RNA é sintetizada pelos picornavírus e pelos reovírus? E pelos rabdovírus?



(a) Um rabdovírus



(b) Um filovírus

Figura 13.18 Vírus animais contendo RNA. (a) Vírus da estomatite vesicular, membro da família Rhabdoviridae. **(b)** O vírus *Marburg*, encontrado em morcegos cavernícolas africanos, causa febre hemorrágica em seres humanos.

P Por que os vírus que possuem RNA de fita positiva sintetizam uma fita de RNA negativa?

Essa enzima copia a fita positiva do vírus para a produção da **fita antissenso** (ou **fita negativa**), que atua como molde para a produção de fitas positivas adicionais. As fitas positivas podem servir como mRNA para a tradução das proteínas do capsídeo, podem incorporar-se a elas para formar novos vírus ou podem servir como molde para a continuação da multiplicação do RNA viral. O processo de maturação ocorre após a síntese do RNA viral e das proteínas virais.

Togaviridae Os togavírus, os quais incluem os arbovírus transmissíveis por artrópodes do gênero *Alphavirus* (ver Capítulo 22, p. 624), também possuem RNA de fita simples positiva. Os togavírus são vírus envelopados; o seu nome é derivado da palavra em latim *toga*, que significa cobertura. Lembre-se que estes não são os únicos vírus envelopados. Após a síntese de uma fita de RNA negativa a partir de uma fita de RNA positiva, dois tipos de mRNA são sintetizados a partir da fita negativa. Um tipo de mRNA consiste em uma fita curta que codifica as proteínas do envelope; o outro tipo é uma fita mais longa que serve como mRNA para a tradução das proteínas do capsídeo e é incorporada ao capsídeo.

Rhabdoviridae Os rabdovírus, como o vírus da raiva (gênero *Lyssavirus*; ver Capítulo 22, p. 620), geralmente possuem a forma de um projétil (**Figura 13.18a**). *Rhabdo* - é derivado da palavra grega que significa bastão, o que, na verdade, não se refere a uma descrição precisa de sua morfologia. Eles contêm uma fita simples de RNA negativa. Eles também apresentam uma RNA-polimerase dependente de RNA que utiliza a fita negativa como molde para a produção de uma fita positiva. A fita positiva atua como mRNA e como molde para a síntese de novo RNA viral.

Reoviridae Os reovírus receberam este nome devido aos hábitats em que foram encontrados: os sistemas respiratório e entérico (digestório) de seres humanos. Quando descobertos não foram inicialmente associados a nenhuma doença, sendo considerados vírus órfãos. O nome é oriundo da conjunção das primeiras letras de *r*espiratório, *e*ntérico e *ó*rfão. Atualmente são conhecidos três sorotipos capazes de causar infecções nos tratos respiratório e intestinal.

O capsídeo contendo o RNA de dupla-fita é digerido após a penetração na célula hospedeira. O mRNA viral é produzido no citoplasma, onde é utilizado para a síntese de mais proteínas virais. Uma das proteínas virais recém-sintetizadas atua como RNA-polimerase dependente de RNA para a produção de novas fitas de RNA negativas. O mRNA e a fita negativa formam o RNA de dupla-fita, que é, então, envolvido pelas proteínas do capsídeo.

Biossíntese dos vírus de RNA que utilizam DNA

Este grupo inclui os retrovírus e os vírus de RNA oncogênicos.

Retroviridae Muitos retrovírus infectam vertebrados (Figura 13.18b). Um gênero de retrovírus, os *Lentivirus*, inclui as subespécies HIV-1 e HIV-2, que causam a Aids (ver Capítulo 19, pp. 535-544). Os retrovírus que causam câncer serão discutidos mais adiante neste capítulo.

A formação do mRNA e do RNA para novos vírions de retrovírus é mostrada na **Figura 13.19**. Estes vírus carreiam uma **transcriptase reversa**, que utiliza o RNA viral como molde para a síntese de um DNA de dupla-fita complementar. Essa enzima também degrada o RNA viral original. O nome *retrovírus* deriva das letras iniciais de transcriptase reversa (*r*everse *t*ranscriptase). O DNA viral integra-se, então, ao cromossomo da célula hospedeira na forma de um **provírus**. Diferentemente do prófago, o provírus nunca é removido do cromossomo. Na forma de provírus, o HIV é protegido do sistema imune do hospedeiro e dos fármacos antivirais.

Algumas vezes o provírus simplesmente permanece em estado latente e se replica somente quando o DNA da célula hospedeira é replicado. Em outros casos, o provírus é expresso e produz novos vírus, que podem infectar células vizinhas. Agentes mutagênicos, como a radiação gama, podem induzir a expressão de um provírus. O provírus também pode, no caso dos retrovírus oncogênicos, converter a célula hospedeira em uma célula tumoral. Os possíveis mecanismos para esse fenômeno serão discutidos mais adiante.

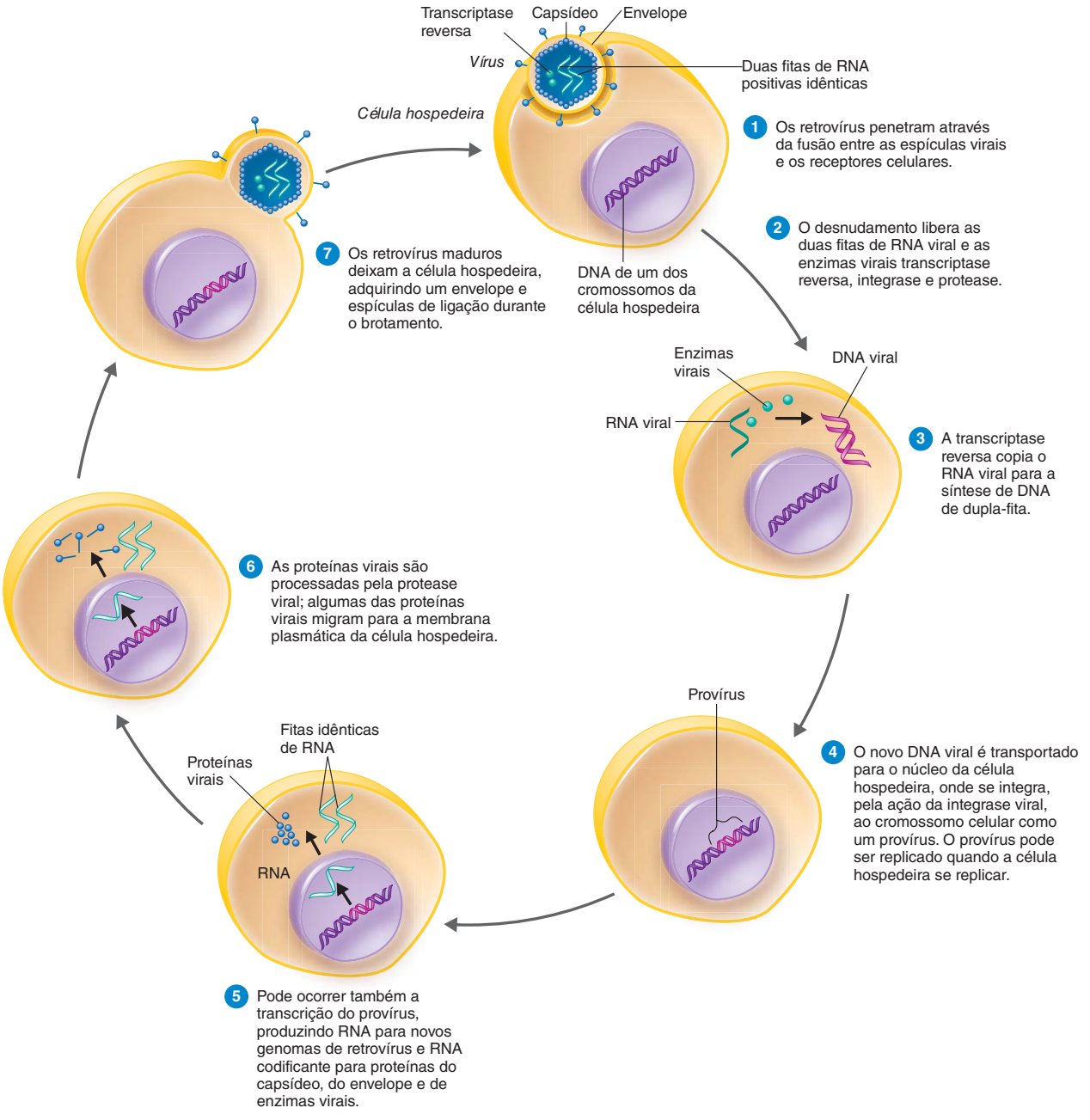
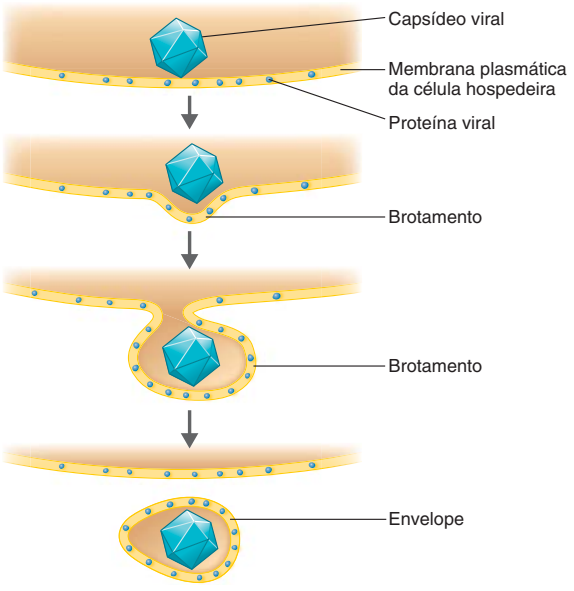


Figura 13.19 Processos de multiplicação e manutenção dos retrovírus. Um retrovírus pode tornar-se um provírus que replica em estado latente, podendo também produzir novos retrovírus.

P Quais as diferenças entre a biossíntese de um retrovírus e a de outros vírus de RNA?



(a) Liberação por brotamento

(b) *Lentivirus* TEM 50 nm

Figura 13.20 Brotamento de um vírus envelopado. (a) Diagrama de um processo de brotamento. **(b)** Vírus HIV brotando de uma célula T. Observe que os quatro vírus em brotamento adquirem seus envoltórios a partir da membrana plasmática da célula hospedeira.

P Qual é a composição de um envelope viral?

Maturação e liberação

A montagem do capsídeo proteico constitui o primeiro passo no processo de maturação viral. Essa montagem, em geral, é um processo espontâneo. Os capsídeos de muitos vírus animais são envoltos por um envelope que consiste em proteínas, lipídeos e carboidratos, conforme mencionado anteriormente. Exemplos incluem os ortomixovírus e os paramixovírus. As proteínas do envelope são codificadas por genes virais e são incorporadas à membrana plasmática da célula hospedeira. Os lipídeos e os carboidratos são sintetizados pelas células e estão presentes na membrana plasmática. Quando o vírus deixa a célula por um processo denominado **brotamento**, o capsídeo viral adquire o envelope (**Figura 13.20**).

Após a sequência de adsorção, penetração, desnudamento e biossíntese do ácido nucleico e proteínas virais, o capsídeo montado, contendo o ácido nucleico, brota, empurrando a membrana plasmática da célula hospedeira. Como resultado, uma parte da membrana, que agora é o envelope, adere-se ao vírus. Essa extrusão do vírus de uma célula hospedeira é um dos métodos de liberação. O brotamento não mata a célula hospedeira imediatamente e, em alguns casos, a célula sobrevive.

Os vírus não envelopados são liberados através de rupturas na membrana plasmática da célula hospedeira. Ao contrário do brotamento, esse tipo de liberação geralmente resulta na morte da célula hospedeira.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Descreva os eventos principais dos processos de adsorção, penetração, desnudamento, biossíntese, maturação e liberação de um vírus de DNA envelopado. **13-10**

Vírus e câncer

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-11 Definir *oncogene* e *célula transformada*.

13-12 Discutir a relação entre os vírus de DNA e RNA e o câncer.

Sabe-se, hoje, que muitos tipos de câncer são causados por vírus. As pesquisas em biologia molecular demonstram que os mecanismos da doença são semelhantes, mesmo quando um vírus não causa câncer.

A relação entre câncer e vírus foi inicialmente demonstrada em 1908, quando os virologistas Wilhelm Ellerman e Olaf Bang, trabalhando na Dinamarca, tentaram isolar o vírus causador da leucemia aviária. Eles descobriram que a leucemia podia ser transmitida para aves sadias através de filtrados livres de células que continham vírus. Três anos depois, F. Peyton Rous, trabalhando no Instituto Rockefeller, em Nova York, descobriu que um **sarcoma de galinhas** (câncer do tecido conectivo) podia ser transmitido de maneira similar. Os **adenocarcinomas** induzidos por vírus (câncer do tecido epitelial glandular) foram descobertos em 1936, em camundongos. Nessa época, foi claramente demonstrado que tumores de glândula mamária de camundongos eram transmitidos das mães para as crias, via leite materno.

Caso clínico

O vírus da hepatite A, um vírus de RNA de fita positiva não envelopado, é transmissível pela via fecal/oral. O vírus da hepatite B é um vírus de DNA de dupla-fita envelopado, tem a enzima transcriptase reversa e é transmitido pela via parenteral (injeção intravenosa) ou pelo contato sexual. O vírus da hepatite C, também transmissível pela via parenteral, é um vírus de RNA de fita positiva envelopado.

Com base nessa informação, o departamento de saúde pode concluir que qual dos vírus da hepatite é o mais provável de estar associado à infecção de Tina e das outras 31 outras pessoas desta cidade?

O poliomavírus SE (Stewart–Eddy) associado ao câncer foi descoberto e isolado, em 1953, pelos cientistas americanos Sarah Stewart e Bernice Eddy.

A origem viral do câncer pode, muitas vezes, não ser reconhecida por várias razões. Primeiro, a maioria das partículas de alguns vírus é infecciosa, mas não induz câncer. Segundo, o câncer pode desenvolver-se somente muito tempo após a infecção viral. Terceiro, os cânceres, mesmo aqueles causados por vírus, não parecem ser contagiosos, como as doenças virais geralmente são.

Transformação de células normais em células tumorais

Quase tudo o que pode alterar o material genético de uma célula eucariótica tem o potencial de transformar uma célula normal em uma célula cancerosa. Essas alterações que causam câncer afetam partes do genoma, chamadas de **oncogenes**. Os oncogenes foram identificados pela primeira vez em vírus causadores de câncer e foram considerados parte do genoma viral normal. No entanto, os microbiologistas norte-americanos J. Michael Bishop e Harold E. Varmus receberam o Prêmio Nobel de Medicina, em 1989, por terem provado que os genes indutores de câncer transmissíveis pelos vírus são, na verdade, derivados de células animais. Bishop e Varmus demonstraram que o gene *src* causador de câncer, encontrado no vírus do sarcoma aviário, é derivado de uma parte normal dos genomas das galinhas.

Os oncogenes podem ser ativados para um funcionamento anormal por uma variedade de agentes, incluindo químicos mutagênicos, radiação de alta energia e vírus. Os vírus capazes de induzir tumores em animais são chamados de **vírus oncogênicos**, ou *oncovírus*. Sabe-se que aproximadamente 10% dos casos de câncer são causados por vírus. Uma característica marcante de todos os vírus oncogênicos é que o seu material genético se integra ao DNA da célula hospedeira, replicando-se junto com os cromossomos celulares. Esse mecanismo é semelhante ao fenômeno da lisogenia nas bactérias, podendo alterar da mesma maneira as características da célula hospedeira.

As células tumorais sofrem **transformação**; isto é, elas adquirem propriedades distintas daquelas apresentadas pelas células não infectadas ou daquelas infectadas, mas que não formam tumores. Após serem transformadas pelos vírus, muitas células tumorais passam a apresentar um antígeno vírus-específico em sua superfície, denominado **antígeno de transplante tumor-específico** (**TSTA**, de *tumor-specific transplantation antigen*), ou um antígeno no núcleo, chamado de **antígeno T**. As células transformadas tendem a possuir formato irregular, quando comparadas às células normais, e também tendem a exibir determinadas anormalidades cromossômicas, como número anormal de cromossomos e cromossomos fragmentados.

Caso clínico

É muito improvável que mais de 30 pessoas de diferentes idades e históricos sejam todas usuárias de drogas intravenosas, assim, o vírus mais provável de estar associado é o vírus da hepatite A. No intuito de investigar a fonte da infecção viral, o departamento de saúde compara os alimentos consumidos pelas 32 pessoas doentes com aqueles consumidos por membros domésticos assintomáticos. Todos os 32 pacientes, incluindo Tina, consumiram uma raspadinha de gelo aromatizada adquirida em uma loja de conveniência local.

O departamento de saúde conclui que um funcionário da loja de conveniência, inadvertidamente infectado pelo vírus da hepatite A, transferiu o vírus para o equipamento que produz a bebida gelada. Ao longo dos meses seguintes, os sintomas de Tina retrocederam, e as suas funções hepáticas retornaram ao normal.

A descoberta da identidade do vírus afeta de que maneira as recomendações do departamento de saúde para o tratamento e prevenção de surtos futuros?

359 376 380 381 382

Vírus de DNA oncogênicos

Os vírus oncogênicos fazem parte de inúmeras famílias de vírus com genoma DNA. Essas famílias incluem Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Papovaviridae e Hepadnaviridae. Entre os papovavírus, o papilomavírus causa câncer uterino (cervical).

Quase todos os casos de cânceres cervical e anal são causados pelo papilomavírus humano (HPV, de *human papillomavirus*). Uma vacina contra quatro tipos de HPV é recomendada para crianças de 11 e 12 anos de idade.

O vírus Epstein-Barr (EB) foi isolado, em 1964, por Michael Epstein e Yvonne Barr a partir de células de linfoma de Burkitt. O potencial cancerígeno desse vírus foi observado acidentalmente, em 1985, quando um garoto chamado David, de 12 anos de idade, recebeu um transplante de medula óssea. Alguns meses após o transplante, David morreu de câncer. Uma necropsia revelou que o vírus havia sido inadvertidamente introduzido no garoto junto com o material do transplante da medula.

Outro vírus de genoma DNA que causa câncer é o vírus da hepatite B (HBV, de *hepatitis B virus*). Muitos estudos realizados em animais claramente indicam a participação desse vírus no câncer de fígado. Um estudo com seres humanos demonstrou que quase todas as pessoas que desenvolveram câncer de fígado tiveram infecções prévias por HBV.

Vírus de RNA oncogênicos

Entre os vírus de RNA, somente os oncovírus da família Retroviridae causam câncer. Os vírus da leucemia de células T humanas (HTLV-1 e HTLV-2, de *human T-cell leukemia viruses*) são retrovírus que causam linfoma e leucemia de células T em seres humanos adultos. (As células T são um tipo de leucócitos envolvidos na resposta imune.)

Os vírus dos sarcomas felino, aviário e murino, bem como os vírus de tumor mamário em camundongos, também são retrovírus. Outro retrovírus, o vírus da leucemia felina (FeLV, de *feline leukemia virus*), causa leucemia em gatos e é transmissível entre eles. Existe um teste para a detecção do vírus no soro dos gatos.

Resolução do caso clínico

Fármacos e vacinas são eficientes contra determinados vírus específicos. Não existe um tratamento especial para a hepatite, mas as medidas preventivas são diferenciadas. Por exemplo, neste caso, o departamento de saúde recomenda que todas as pessoas que consumiram produtos na loja de conveniência nas duas semanas anteriores ao surto recebam a vacina e a imunoglobulina contra a hepatite A.

Os vírus eram originalmente nomeados de acordo com os sintomas que eles provocavam, por isso foi adotado o nome "vírus da hepatite" para um vírus que afeta o fígado (da palavra em latim *hepaticus*). Essa convenção de nomenclatura é imprecisa, mas era o único método disponível até recentemente.

Hoje, as ferramentas moleculares permitem que os vírus sejam classificados de acordo com o seu genoma e a sua morfologia. Portanto, vírus relacionados, que podem afetar diferentes tecidos, são agrupados nas mesmas famílias. A diferenciação dos vírus com base em suas informações genéticas fornece informações valiosas para o tratamento e a prevenção de doenças.

359 376 380 381 382

A capacidade dos retrovírus em induzir tumores está relacionada à produção da transcriptase reversa pelo mecanismo descrito anteriormente (ver Figura 13.19). O provírus, que é uma molécula de DNA de dupla-fita sintetizada a partir do RNA viral, torna-se integrado ao DNA da célula hospedeira. Com isso, o novo material genético é introduzido no genoma do hospedeiro, e essa é a principal razão pela qual os retrovírus contribuem para o câncer. Alguns retrovírus possuem oncogenes; outros possuem promotores que ativam os oncogenes ou outros fatores causadores do câncer.

Os vírus no tratamento do câncer

Os **vírus oncolíticos** infectam e lisam as células cancerosas. Descobertos no início da década de 1900, quando os médicos observaram que havia uma regressão dos tumores em pacientes que apresentavam infecções virais simultâneas, os vírus oncolíticos incluem os adenovírus, o vírus vaccínia e os *Simplexvirus*. Ensaios clínicos em seres humanos e em camundongos sugerem que a terapia viral oncolítica pode ser uma via de tratamento para alguns tipos de câncer. Diversos vírus conhecidos por infectarem seletivamente células cancerosas estão sendo geneticamente modificados para a remoção de seus genes de virulência e para a inserção do gene codificante do fator estimulador de colônias, a fim de promover o desenvolvimento dos leucócitos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é um provírus? **13-11**
- Como um vírus de RNA pode causar câncer se não tem um DNA para ser inserido no genoma da célula hospedeira? **13-12**

Infecções virais latentes

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-13 Apresentar um exemplo de uma infecção viral latente.

Um vírus pode permanecer em equilíbrio com o hospedeiro por um longo período, geralmente anos, sem causar doença. Os vírus oncogênicos discutidos anteriormente são exemplos dessas infecções latentes. Todos os herpes-vírus humanos podem permanecer nas células hospedeiras por toda a vida do indivíduo. Quando os herpes-vírus são reativados por imunossupressão (p. ex., a Aids), a infecção resultante pode ser fatal. Um exemplo clássico de **infecção latente** é a infecção de pele causada por um *Simplexvirus*, que resulta no herpes labial. Esse vírus habita as células nervosas do hospedeiro, mas só causa danos quando for ativado por um estímulo, como febre ou queimaduras de sol – daí o termo em inglês *fever blister* (úlcera febril).

Em alguns indivíduos, os vírus são produzidos, mas os sintomas nunca aparecem. Embora uma grande porcentagem da população tenha o *Simplexvirus*, apenas 10 a 15% das pessoas que carreiam o vírus manifestam a doença.

O vírus da catapora (do gênero *Varicellovirus*) também pode existir em estado latente. A catapora (varicela) é uma doença de pele que geralmente é contraída na infância. Pela via sanguínea, os vírus chegam à pele e podem atingir os nervos onde permanecem latentes. Mudanças na resposta imune (células T) podem, posteriormente, ativar esses vírus latentes, levando ao desenvolvimento do herpes zóster. Os exantemas causados pelo herpes zóster aparecem na pele ao longo do nervo no qual o vírus estava latente. O herpes zóster ocorre em 10 a 20% das pessoas que tiveram varicela.

Infecções virais persistentes

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-14 Diferenciar infecções virais persistentes de infecções virais latentes.

Uma **infecção viral persistente** (ou **infecção viral crônica**) se desenvolve gradualmente durante um longo período. Em geral, as infecções virais persistentes são fatais.

Demonstrou-se, na verdade, que várias infecções virais persistentes são causadas por vírus convencionais. Por exemplo, o vírus do sarampo é responsável por uma forma rara de encefalite, denominada panencefalite esclerosante subaguda (SSPE, de *subacute sclerosing panencephalitis*), vários anos após causar o sarampo. Uma infecção viral persistente é aparentemente distinta de uma infecção viral latente, porque, na maior parte dos casos, os vírus infecciosos são detectados de modo gradual durante um longo período, em vez de aparecerem de repente (**Figura 13.21**).

Diversos exemplos de infecções virais latentes e persistentes estão listados na **Tabela 13.5**.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O herpes zóster é uma infecção persistente ou latente? **13-13,13-14**

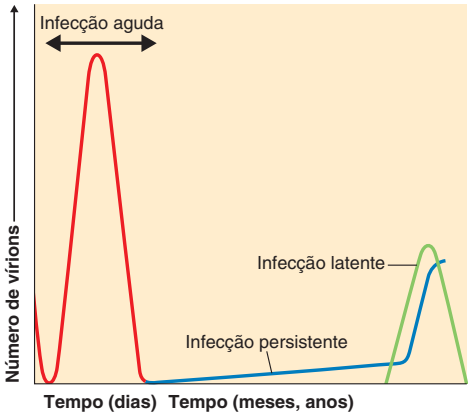


Figura 13.21 **Infecções virais latentes e persistentes.**

P Como as infecções latentes e persistentes se diferem?

Príons

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-15 Discutir como uma proteína pode se tornar infecciosa.

Algumas doenças infecciosas são causadas por príons. Em 1982, o neurobiologista norte-americano Stanley Prusiner sugeriu que proteínas infecciosas teriam sido a causa de uma doença neurológica em ovelhas, denominada *scrapie*. A infectividade do tecido cerebral contaminado por *scrapie* é reduzida após o tratamento com proteases, mas não por tratamento com radiação, sugerindo que o agente infeccioso seja puramente uma proteína. Prusiner cunhou o nome **príon** da expressão *proteinaceous infectious particle* (partícula infecciosa proteinácea).

Hoje, existem nove doenças animais incluídas nessa categoria, entre elas a doença da "vaca louca", que surgiu nos reBanhos da Grã-Bretanha, em 1987. Todas as nove são doenças neurológicas chamadas de encefalopatias espongiformes devido aos grandes vacúolos que se desenvolvem no cérebro (Figura 22.18b, p. 630). As doenças humanas são kuru, doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD, de *Creutzfeldt-Jakob disease*), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insônia familiar fatal. (As doenças neurológicas são discutidas no Capítulo 22.) As doenças frequentemente se manifestam em membros da mesma família, o que indica uma possível causa genética. No entanto, não são puramente herdadas, uma vez que a doença da vaca louca surgiu em gado alimentado com ração feita com carne de ovelhas infectadas por *scrapie*, e a nova variante (bovina) foi transmitida aos seres humanos através do consumo de carne bovina malcozida oriunda do gado contaminado (ver Capítulo 1, p. 17). Além disso, a CJD foi transmitida por tecido nervoso transplantado e por instrumentos cirúrgicos contaminados.

Essas doenças são causadas por uma glicoproteína normal do hospedeiro, denominada PrP^{c}, de proteína príon celular, que é convertida em uma forma infecciosa, denominada PrP^{Sc}, de proteína *scrapie*. O gene que codifica a proteína PrP^{c} se localiza no cromossomo 20 em seres humanos. Evidências recentes sugerem que a proteína PrP^{c} esteja envolvida na regulação da morte celular. (Ver discussão sobre apoptose, p. 483.) Uma hipótese para explicar como um agente infeccioso sem qualquer tipo de ácido nucleico pode se replicar é mostrada na **Figura 13.22**.

A causa real do dano celular ainda não é conhecida. Os fragmentos das moléculas de PrP^{Sc} acumulam-se no cérebro, formando placas; essas placas são usadas para o diagnóstico pós-morte, mas não parecem ser a causa do dano celular.

Vírus de plantas e viroides

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

13-16 Diferenciar vírus, viroide e príon.

13-17 Descrever o ciclo lítico de um vírus de planta.

Tabela 13.5 **Exemplos de infecções virais latentes e persistentes em seres humanos**

Doença	Efeito primário	Vírus causador
Latente	**Ausência de sintomas durante a latência; os vírus, em geral, não são liberados**	
Herpes labial	Lesões na membrana mucosa e na pele; lesões genitais	HHV-1 e HHV-2
Leucemia	Aumento do número dos leucócitos	HTLV-1 e HTLV-2
Herpes zóster	Lesões na pele	*Varicellovirus* (herpes-vírus)
Persistente	**Os vírus são liberados continuamente**	
Câncer cervical	Crescimento celular aumentado	Papilomavírus humano
HIV/Aids	Diminuição do número de células T $CD4^{+}$	HIV-1 e -2 (*Lentivirus*)
Câncer de fígado	Crescimento celular aumentado	Vírus da hepatite B
Infecção persistente por enterovírus	Deterioração mental associada à Aids	Ecovírus
Encefalite progressiva	Rápida deterioração mental	Vírus da rubéola
Panencefalite esclerosante subaguda	Deterioração mental	Vírus do sarampo

https://livros-pdf-ciencias-exatas.blogspot.com.br/

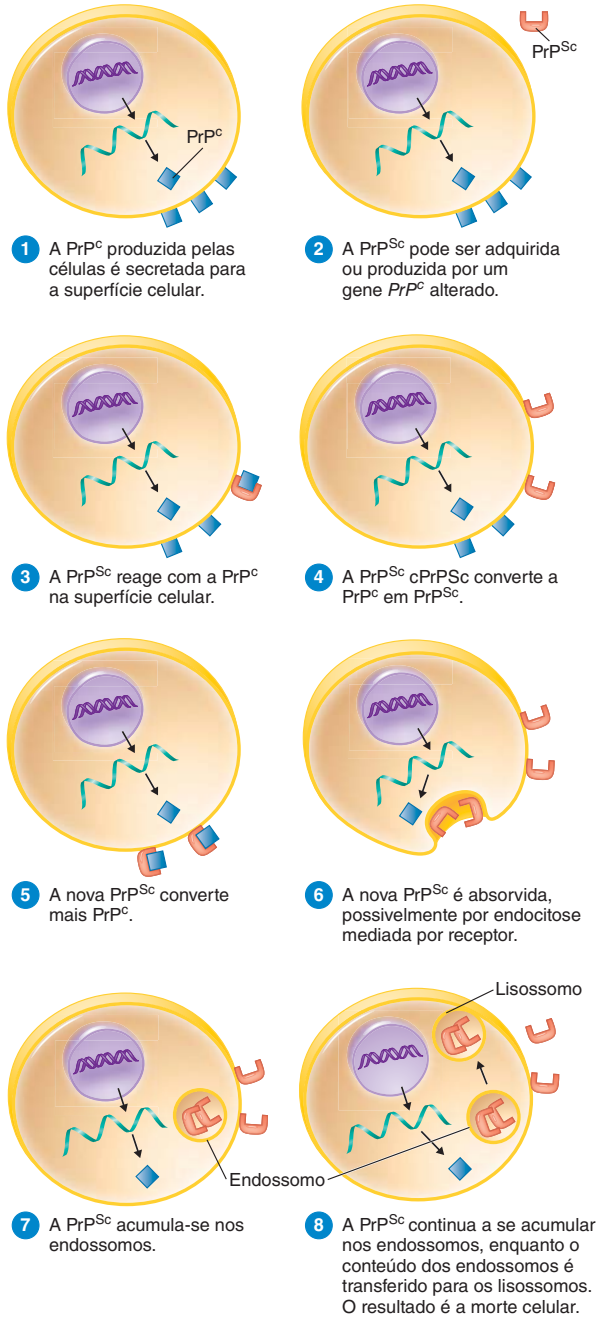


Figura 13.22 Como uma proteína pode ser infecciosa. Se uma proteína príon anormal (PrP^{Sc}) penetra na célula, ela altera a proteína príon normal para uma proteína PrP^{Sc}, que agora pode modificar outra PrP^{C} normal, resultando no acúmulo de proteína anormal PrP^{Sc}.

P Como os príons diferem dos vírus?

Os vírus de plantas assemelham-se em muitos aspectos aos vírus animais: os vírus de plantas são morfologicamente semelhantes aos vírus animais e apresentam tipos também semelhantes de ácidos nucleicos (**Tabela 13.6**). De fato, alguns vírus de plantas podem se multiplicar dentro de células de insetos. Esses vírus causam muitas doenças em culturas de grãos economicamente importantes, como feijão (vírus do mosaico do feijão), milho e cana-de-açúcar (*wound tumor virus**) e na batata (vírus do nanismo amarelo da batata). Os vírus podem causar mudança de coloração, crescimento deformado, definhamento e interrupção do crescimento das plantas hospedeiras. Alguns hospedeiros, no entanto, permanecem sem sintomas e atuam somente como reservatórios da infecção.

As células vegetais normalmente são protegidas das doenças pela parede celular impermeável. Os vírus devem entrar através de abrasões ou serem introduzidos juntamente com parasitos de plantas, como os nematódeos, os fungos e, mais frequentemente, os insetos que sugam a seiva da planta. Uma vez que a planta esteja infectada, ela pode disseminar a infecção para outras plantas via pólen.

Em laboratórios, os vírus de plantas são cultivados em protoplastos (células vegetais cuja parede celular foi removida) e em culturas de células de insetos.

Algumas doenças de plantas são causadas por **viroides**, segmentos curtos de RNA, contendo apenas cerca de 300 a 400 nucleotídeos de comprimento, sem envoltório proteico. Os nucleotídeos, em geral, são pareados internamente, de forma que a molécula apresenta uma estrutura tridimensional fechada e dobrada, o que provavelmente a protege do ataque de enzimas celulares. Esse RNA não codifica nenhuma proteína. Até agora, os viroides têm sido identificados como patógenos exclusivos de plantas. Anualmente, as infecções por viroides, como o viroide do tubérculo afilado da batata, resultam em perdas de milhões de dólares em danos causados às lavouras (**Figura 13.23**).

Pesquisas recentes revelaram similaridades entre as sequências de bases dos viroides e dos íntrons. Lembre-se, do Capítulo 8 (p. 212), que os íntrons são sequências de material genético que não codificam polipeptídeos. Essa observação originou a hipótese de que os viroides teriam evoluído dos íntrons, levando à especulação de que os pesquisadores podem acabar descobrindo viroides animais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Diferencie viroides e príons, depois indique uma doença que cada um deles causa. **13-15**, **13-16**
- Como os vírus de plantas penetram nas células hospedeiras? **13-17**

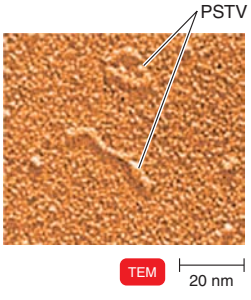
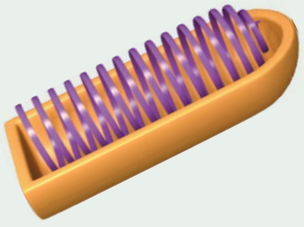


Figura 13.23 Viroide linear e circular do tubérculo afilado da batata (PSTV, de *potato spindle tuber viroid*).

P Quais as diferenças entre viroides e príons?

*N. de R.T. Não há nomenclatura vernacular para esse vírus em português porque ele só ocorre na América do Norte.

Tabela 13.6 **Classificação de alguns dos principais vírus de plantas**

Característica	Família viral	Gênero viral ou membros não classificados	Morfologia	Modo de transmissão
DNA de dupla-fita, não envelopado	Caulimoviridae	Vírus do mosaico da couve-flor		Afídeos
RNA de fita simples, polaridade positiva, não envelopado	Bunyaviridae	Vírus do mosaico da melancia		Moscas brancas
	Lesões	*Tobamovirus*		Lesões
RNA de fita simples, polaridade negativa, envelopado	Rhabdoviridae	Vírus do nanismo amarelo da batata		Cigarras e afídeos
RNA de dupla-fita, não envelopado	Reoviridae	*Wound tumor virus*		Cigarras

Resumo para estudo

Características gerais dos vírus (pp. 359-360)

1. Dependendo do ponto de vista, os vírus podem ser considerados agregados excepcionalmente complexos de substâncias químicas ou micróbios extremamente simples.
2. Os vírus possuem um único tipo de ácido nucleico (DNA ou RNA) e um envoltório proteico, algumas vezes coberto por um envelope composto de lipídeos, proteínas e carboidratos.
3. Os vírus são parasitos intracelulares obrigatórios. Sua multiplicação depende da maquinaria de síntese proteica da célula hospedeira que é utilizada para produzir elementos especializados na transferência do ácido nucleico viral para outras células.

Espectro de hospedeiros (p. 360)

4. O *espectro de hospedeiros* refere-se ao espectro de células hospedeiras em que um vírus pode se multiplicar.
5. A maioria dos vírus infecta somente tipos específicos de células em uma espécie de hospedeiro.
6. O espectro de hospedeiros é determinado pelo sítio específico de adesão na superfície da célula hospedeira e da disponibilidade de fatores celulares.

Tamanho dos vírus (p. 360)

7. O tamanho da partícula viral é determinado por microscopia eletrônica.
8. O tamanho dos vírus varia de 20 a 1.000 nm de comprimento.

Estrutura viral (pp. 361-362)

1. Um vírion consiste em uma partícula viral completa, totalmente desenvolvida, composta por ácido nucleico envolto por uma cobertura proteica.

Ácido nucleico (p. 361)

2. Os vírus possuem DNA ou RNA, nunca ambos, e o ácido nucleico pode ser de fita simples ou dupla-fita, linear, circular ou segmentado.
3. A proporção de ácido nucleico em relação às proteínas virais varia de 1 a 50%.

Capsídeo e envelope (pp. 361-362)

4. O envoltório proteico que envolve o ácido nucleico do vírus é chamado de capsídeo.
5. O capsídeo é composto por subunidades, os capsômeros, que podem ser formados por proteínas de um único tipo ou de diversos tipos.
6. O capsídeo de alguns vírus é envolto por um envelope consistindo em lipídeos, proteínas e carboidratos.
7. Alguns envelopes são cobertos por complexos de carboidratos e proteínas, chamados de espículas.

Morfologia geral (p. 362)

8. Os vírus helicoidais (p. ex., Ebola) assemelham-se a longos bastões e seus capsídeos são cilindros ocos que circundam o ácido nucleico.

9. Os vírus icosaédricos (p. ex., adenovírus) são multifacetados. O capsídeo, em geral, é um icosaedro.
10. Os vírus envelopados são cobertos por um envelope e são quase esféricos, mas altamente pleomórficos. Existem vírus envelopados helicoidais (p. ex., vírus *influenza*) e icosaédricos (p. ex., *Simplexvirus*).
11. Os vírus complexos têm estruturas complexas. Por exemplo, muitos bacteriófagos possuem um capsídeo poliédrico com cauda helicoidal.

Taxonomia dos vírus (pp. 362-363)

1. A classificação dos vírus é baseada no tipo de ácido nucleico, na estratégia de replicação e na morfologia.
2. Os nomes das famílias virais terminam em *-viridae*; os nomes dos gêneros terminam em *-virus*.
3. Uma espécie viral consiste em um grupo de vírus que compartilham a mesma informação genética e o mesmo nicho ecológico.

Isolamento, cultivo e identificação de vírus (pp. 363-369)

1. Os vírus só se multiplicam em células vivas.
2. Os vírus que se multiplicam mais facilmente são os bacteriófagos.

O cultivo de bacteriófagos em laboratório (pp. 363-367)

3. O método de placa de lise mistura os bacteriófagos com as bactérias hospedeiras e ágar nutriente.
4. Após vários ciclos de multiplicação viral, as bactérias na área circundante à bactéria originalmente infectada pelo vírus são destruídas; a área de lise é denominada placa de lise.
5. Cada placa de lise é originada de uma única partícula viral; a concentração de vírus é expressa em unidades formadoras de placas.

O cultivo de vírus animais em laboratório (pp. 367-368)

6. O cultivo de alguns vírus animais requer o uso de animais inteiros.
7. A Aids símia e a Aids felina são modelos para o estudo da Aids humana.
8. Alguns vírus animais podem ser cultivados em ovos embrionados.
9. As culturas celulares consistem em células animais ou vegetais que se proliferam em meios de cultura laboratoriais.
10. Linhagens celulares primárias e linhagens de células diploides embrionárias se desenvolvem *in vitro* por um curto período de tempo.
11. Linhagens celulares contínuas podem ser mantidas *in vitro* indefinidamente.
12. A multiplicação viral causa efeitos citopáticos em culturas celulares.

Identificação viral (pp. 368-369)

13. Os testes sorológicos são os mais frequentemente utilizados na identificação dos vírus.
14. Os vírus podem ser identificados por RFLPs e por PCR.

Multiplicação viral (pp. 369-380)

1. Os vírus não contêm enzimas para a produção de energia ou síntese de proteínas.
2. Para um vírus se multiplicar, ele deve invadir uma célula hospedeira e direcionar a maquinaria metabólica do hospedeiro para produzir enzimas e outros componentes virais.

Multiplicação de bacteriófagos (pp. 369-372)

3. Durante o ciclo lítico, um fago causa a lise e a morte da célula hospedeira.
4. Alguns vírus podem tanto causar lise como incorporar seu DNA, como um prófago, no DNA da célula hospedeira. A última situação é chamada de lisogenia.
5. Durante a fase de adsorção do ciclo lítico, os sítios na superfície das fibras da cauda do fago ancoram-se em sítios receptores complementares na célula bacteriana hospedeira.
6. Durante a penetração, a lisozima do fago faz um poro na parede da célula bacteriana, a bainha da cauda se contrai e impulsiona a região central da cauda através da parede, e o DNA do fago penetra na célula bacteriana. O capsídeo permanece do lado de fora.
7. Na biossíntese, a transcrição do DNA do fago produz mRNA, que codifica as proteínas necessárias para sua multiplicação. O DNA do fago é replicado, e as proteínas do capsídeo são produzidas. Durante o período de eclipse podem ser encontrados, separadamente, DNA e proteínas.
8. Durante a maturação, o DNA do fago e os capsídeos são montados em vírus completos.
9. Durante a liberação, a lisozima do fago rompe a parede celular bacteriana, e os novos fagos produzidos são liberados.
10. Durante o ciclo lisogênico, os genes do prófago são regulados por um repressor codificado pelo prófago. Cada vez que a célula se divide, o prófago é replicado.
11. A exposição a determinados agentes mutagênicos pode levar à excisão do prófago e ao início do ciclo lítico.
12. Devido à lisogenia, as células lisogênicas tornam-se imunes à reinfecção pelo mesmo fago e podem sofrer conversão fágica.
13. Um fago lisogênico pode transferir genes bacterianos de uma célula para outra via transdução. Na transdução generalizada qualquer gene pode ser transferido, e na transdução especializada são transferidos genes específicos.

Multiplicação de vírus animais (pp. 372-380)

14. Os vírus animais ancoram-se na membrana plasmática da célula hospedeira.
15. A penetração ocorre por endocitose mediada por receptor ou por fusão.
16. Os vírus animais são desnudados por enzimas virais ou da célula hospedeira.
17. O DNA da maioria dos vírus de DNA é liberado no núcleo da célula hospedeira. A transcrição do DNA e a tradução produzem respectivamente DNA viral e, posteriormente, as proteínas do capsídeo. Essas proteínas são sintetizadas no citoplasma da célula hospedeira.
18. Os vírus de DNA incluem membros das famílias Adenoviridae, Poxviridae, Herpesviridae, Papovaviridae e Hepadnaviridae.
19. A multiplicação dos vírus de RNA ocorre no citoplasma da célula hospedeira. A RNA-polimerase dependente de RNA sintetiza a dupla-fita de RNA.
20. A fita positiva de RNA dos Picornaviridae atua como mRNA e direciona a síntese da RNA-polimerase dependente de RNA.
21. A fita positiva de RNA dos Togaviridae atua como molde para a RNA-polimerase dependente de RNA, e o mRNA é transcrito a partir de uma nova fita negativa de RNA.
22. A fita negativa de RNA dos Rhabdoviridae é o molde para a RNA-polimerase dependente de RNA, que transcreve o mRNA.
23. Os Reoviridae são digeridos no citoplasma da célula hospedeira, liberando o mRNA para a biossíntese viral.
24. A transcriptase reversa dos retrovírus (DNA-polimerase dependente de RNA) transcreve DNA a partir de RNA.

25. Após a montagem das partículas, os vírus são liberados. O brotamento é um dos métodos de liberação (e de formação do envelope). Os vírus não envelopados são liberados pela ruptura da membrana da célula hospedeira.

Vírus e câncer (pp. 380-382)

1. A relação mais antiga entre câncer e vírus foi demonstrada no início da década de 1900, quando a leucemia e o sarcoma aviários foram transferidos para animais sadios através de filtrados livres de células.

Transformação de células normais em células tumorais (pp. 380-381)

2. Quando ativados, os oncogenes transformam células normais em células cancerosas.
3. Os vírus capazes de produzir tumores são denominados vírus oncogênicos.
4. Muitos vírus de DNA e retrovírus são oncogênicos.
5. O material genético dos vírus oncogênicos integra-se ao genoma da célula hospedeira.
6. As células transformadas perdem a inibição por contato, têm antígenos virais específicos (TSTA e antígeno T), exibem anormalidades cromossômicas e podem, ainda, produzir tumores quando injetadas em animais suscetíveis.

Vírus de DNA oncogênicos (p. 381)

7. Os vírus oncogênicos são encontrados entre as famílias Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Papovaviridae e Hepadnaviridae.

Vírus de RNA oncogênicos (p. 381)

8. A capacidade de um vírus em produzir tumores está relacionada à presença da transcriptase reversa. O DNA sintetizado a partir do RNA viral incorpora-se ao DNA da célula hospedeira como um provírus.
9. Um provírus pode permanecer latente, produzir novos vírus ou transformar a célula hospedeira.

Os vírus no tratamento do câncer (pp. 381-382)

10. Os vírus oncolíticos infectam e lisam as células cancerosas.

Infecções virais latentes (p. 382)

1. Uma infecção viral latente é aquela em que o vírus permanece dentro da célula hospedeira por longos períodos, sem produzir uma infecção.
2. Os exemplos são o herpes labial e o herpes zóster.

Infecções virais persistentes (p. 382)

1. As infecções virais persistentes são processos patológicos que se estendem por um longo período, sendo geralmente fatais.
2. As infecções virais persistentes são causadas por vírus convencionais; os vírus acumulam-se por um longo período.

Príons (pp. 382-383)

1. Os príons são proteínas infecciosas descobertas na década de 1980.
2. Todas as doenças causadas por príons, como a CJD e a doença da vaca louca, envolvem a degeneração do tecido cerebral.
3. As doenças causadas por príons são resultantes de uma proteína alterada; a causa da alteração pode ser uma mutação no gene normal da PrP^{C} ou o contato da proteína normal com uma proteína alterada (PrP^{Sc}).

Vírus de plantas e viroides (pp. 383-385)

1. Os vírus de plantas entram nas plantas hospedeiras através de lesões ou com parasitos invasivos, como os insetos.
2. Alguns vírus de plantas também podem se multiplicar em células de insetos (vetores).
3. Os viroides são fragmentos de RNA infecciosos causadores de algumas doenças em plantas, como o viroide do tubérculo afilado da batata.

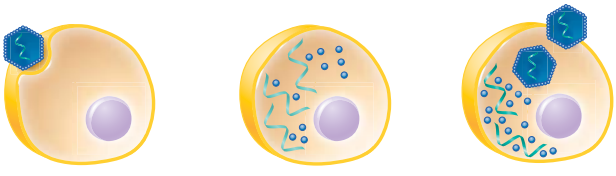
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Por que os vírus são classificados como parasitos intracelulares obrigatórios?
2. Enumere as quatro propriedades que definem um vírus. O que é um vírion?
3. Descreva e esquematize as quatro classes morfológicas dos vírus, citando um exemplo de cada.
4. DESENHE Indique os principais eventos de adsorção, biossíntese, penetração e maturação de um vírus de RNA de fita positiva. Desenhe a fase de desnudamento.



5. Compare o processo de biossíntese de um vírus de RNA de fita positiva com o de um vírus de RNA de fita negativa.
6. Alguns antibióticos ativam genes fágicos. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA, de *methicillin-resistant staphylococcus aureus*) ao liberar a leucocidina Panton-Valentine causa uma doença fatal. Por que isso ocorre após um tratamento com antibióticos?
7. Lembre-se do Capítulo 1, que os postulados de Kock são usados para determinar a etiologia de uma doença. Por que é difícil determinar a etiologia
   a. de uma infecção viral como a gripe?
   b. do câncer?
8. Infecções virais persistentes como (a) _____ podem ser causadas por (b) _____ que são (c) _____.
9. Os vírus de plantas não podem penetrar em células vegetais intactas em decorrência do(a) (a) _____; portanto, eles penetram na célula através de (b) _____. Os vírus de plantas podem ser cultivados em (c) _____.
10. NOMEIE Identifique a família viral que infecta a pele, as mucosas, e as células nervosas; que causa infecções que podem apresentar recorrência devido à latência e que possui geometria poliédrica.

Múltipla escolha

1. Assinale a alternativa que representa melhor a sequência de eventos na biossíntese de um bacteriófago: (1) lisozima do fago; (2) mRNA; (3) DNA; (4) proteínas virais; (5) DNA-polimerase.
   a. 5, 4, 3, 2, 1
   b. 1, 2, 3, 4, 5
   c. 5, 3, 4, 2, 1
   d. 3, 5, 2, 4, 1
   e. 2, 5, 3, 4, 1
2. A molécula que serve de mRNA pode ser incorporada nos capsídeos recém-sintetizados de todos os seguintes vírus, *exceto*:
   a. picornavírus com RNA de fita positiva.
   b. togavírus com RNA de fita positiva.
   c. rabdovírus com RNA de fita negativa.
   d. reovírus com RNA de dupla-fita.
   e. *Rotavirus*.
3. Um vírus com RNA-polimerase dependente de RNA:
   a. sintetiza DNA a partir de um molde de RNA.
   b. sintetiza RNA de dupla-fita a partir de um molde de RNA.
   c. sintetiza RNA de dupla-fita a partir de um molde de DNA.
   d. transcreve mRNA a partir de um molde de DNA.
   e. nenhuma das alternativas.
4. Qual das afirmativas seguintes seria a primeira etapa no processo de biossíntese de um vírus com transcriptase reversa?
   a. Um fita complementar de RNA precisa ser sintetizada.
   b. Um RNA de dupla-fita precisa ser sintetizado.
   c. Uma fita complementar de DNA deve ser sintetizada a partir de um molde de RNA.
   d. Uma fita complementar de DNA deve ser sintetizada a partir de um molde de DNA.
   e. Nenhuma das alternativas.
5. Constitui um exemplo de lisogenia em animais:
   a. infecções virais lentas.
   b. infecções virais latentes.
   c. bacteriófagos T-pares.
   d. infecções que resultam em morte celular.
   e. nenhuma das alternativas.
6. A capacidade de um vírus em infectar um organismo é regulada:
   a. pela espécie hospedeira.
   b. pelo tipo de célula.
   c. pela disponibilidade de receptores para a adsorção.
   d. pelos fatores celulares necessários para a replicação viral.
   e. todas as alternativas acima.
7. Qual das seguintes afirmativas é *falsa?*
   a. Os vírus contêm DNA ou RNA.
   b. O ácido nucleico de um vírus é coberto por um envoltório proteico.
   c. Os vírus multiplicam-se dentro das células vivas utilizando mRNA viral, tRNA e ribossomos.
   d. Os vírus induzem a síntese de elementos infecciosos especializados.
   e. Os vírus multiplicam-se no interior de células vivas.
8. Assinale a alternativa que representa melhor a ordem em que são encontrados dentro da célula hospedeira: (1) proteínas do capsídeo; (2) partículas infectivas dos fagos; (3) ácido nucleico dos fagos.
   a. 1, 2, 3
   b. 3, 2, 1
   c. 2, 1, 3
   d. 3, 1, 2
   e. 1, 3, 2
9. Qual das seguintes alternativas *não* inicia a síntese de DNA?
   a. Um vírus de DNA dupla-fita (Poxviridae)
   b. Um vírus de DNA com transcriptase reversa (Hepadnaviridae)
   c. Um vírus de RNA com transcriptase reversa (Retroviridae)
   d. Um vírus de RNA de fita simples (Togaviridae)
   e. Nenhuma das alternativas.
10. Uma espécie viral *não* é definida com base nos sintomas da doença que causa. O melhor exemplo é:
    a. poliomielite.
    b. raiva.
    c. hepatite.
    d. catapora e herpes zóster.
    e. sarampo.

Análise

1. Discuta os argumentos favoráveis e contrários à classificação dos vírus como seres vivos.
2. Em alguns vírus, os capsômeros possuem função tanto enzimática quanto estrutural. Qual a vantagem disso para os vírus?
3. Por que a descoberta dos vírus causadores das Aids símia e felina foi importante?
4. Há semelhanças descritivas entre prófago e provírus com os plasmídeos bacterianos. Que propriedades semelhantes eles exibem? Como eles diferem?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Um homem de 40 anos, soropositivo para HIV, apresentou dor abdominal, fadiga e febre baixa (38°C) por duas semanas. Um raio X de tórax revelou a presença de infiltrado inflamatório no pulmão. As colorações de Gram e álcool-ácido foram negativas. Uma cultura viral revelou a causa dos sintomas: vírus grandes, envelopados, com capsídeo icosaédrico e genoma DNA de dupla-fita. Qual é a doença? Que vírus causa esta doença? Por que foi realizada uma cultura viral após a obtenção dos resultados dos testes de coloração de Gram e álcool-ácido?
2. Uma menina recém-nascida apresentou extensivas lesões vesiculares e ulcerativas na face e no tórax. Qual é a causa mais provável dos sintomas? Como você determinaria a causa viral desta doença sem realizar um cultivo viral?
3. No dia 14 de maio, duas pessoas que viviam na mesma casa morreram no intervalo de 5 dias. A doença foi caracterizada por um início abrupto de febre, dor muscular, cefaleia e tosse, seguida pelo rápido desenvolvimento de uma insuficiência respiratória. Ao final daquele ano, foram confirmados 36 casos desta doença, que apresentou taxa de mortalidade de 50%. Um membro das famílias Orthomyxoviridae, Bunyaviridae ou Adenoviridae poderia ser o agente responsável. Estabeleça as diferenças entre essas famílias com base no método de transmissão, morfologia, tipo de ácido nucleico e tipo de replicação. Os roedores são o reservatório desta doença. Qual é a doença? (*Dica*: ver Capítulo 23.)

Na clínica

Como enfermeira(o) de saúde pública do seu município, você acompanha os relatórios das doenças transmissíveis. A incidência anual de criptosporidiose no seu Estado (população de 3,1 milhões) é de 7,5 casos a cada 100 mil habitantes. É final de dezembro, e neste ano foram relatados 65 casos de criptosporidiose no seu município, que tem 430 mil habitantes.

Dica: o cálculo da incidência por 100 mil habitantes nos permite comparar a ocorrência de uma doença em diferentes áreas, uma vez que é uma taxa capaz de evidenciar diferenças na população analisada.

$$\text{Incidência} = \frac{\text{número de casos}}{\text{população total}} \times 100.000$$

14 Princípios de doença e epidemiologia

Agora que você já tem um conhecimento básico sobre as estruturas e as funções dos microrganismos e alguma ideia da variedade existente, podemos considerar como o corpo humano e vários microrganismos interagem em termos de saúde e doença.

Todos nós temos mecanismos de defesa para permanecermos saudáveis. No entanto, apesar desses mecanismos, ainda somos suscetíveis a **patógenos** (microrganismos que causam doenças). Existe um equilíbrio delicado entre nossos sistemas de defesa e os mecanismos patogênicos dos microrganismos. Quando nossos sistemas de defesa resistem a essa capacidade patogênica, nos mantemos saudáveis. Contudo, quando as capacidades patogênicas dominam as nossas defesas, o resultado é o surgimento de doença. Uma vez estabelecida a doença, uma pessoa infectada pode se recuperar completamente, sofrer danos temporários ou permanentes ou morrer.

Na próxima seção deste livro, examinaremos alguns dos princípios de infecção e doença, os mecanismos pelos quais os patógenos causam doenças, as defesas do corpo contra as doenças, bem como as formas de prevenção e controle das doenças microbianas por meio da imunização e dos fármacos. Este capítulo discute os princípios gerais de doença, iniciando com uma discussão sobre o significado e a abrangência da patologia. Na última seção deste capítulo, "Epidemiologia", você aprenderá como esses princípios são importantes para o estudo e o controle das doenças. A compreensão desses princípios é vital para a prevenção da transmissão de doenças para pacientes em unidades de cuidados da saúde. A infecção associada aos cuidados da saúde desencadeada pela bactéria *Clostridium difficile,* mostrada na fotografia, é discutida no Caso clínico.

***Clostridium difficile*.**

Patologia, infecção e doença

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

14-1 Definir *patologia, etiologia, infecção* e *doença*.

Patologia é o estudo científico das doenças (do grego, *pathos* = sofrimento; *logos* = ciência). A patologia interessa-se primeiramente pela causa, ou **etiologia**, de uma doença. Em segundo lugar, ela lida com a **patogênese**, a maneira pela qual uma doença se desenvolve. Por fim, a patologia analisa as mudanças *estruturais* e *funcionais* decorrentes de uma doença e seus efeitos no organismo.

Embora os termos *infecção* e *doença* sejam muitas vezes utilizados como sinônimos, eles apresentam diferenças em seus significados. **Infecção** consiste na invasão ou colonização do corpo por microrganismos patogênicos; a **doença** ocorre quando uma infecção resulta em qualquer alteração no estado de saúde. A doença é um estado anormal, no qual parte ou todo o organismo encontra-se incapaz de realizar as suas funções normais. Uma infecção pode existir na ausência de doença detectável. Por exemplo, o corpo pode estar infectado pelo vírus que causa a Aids sem que haja a manifestação de qualquer sintoma da doença.

A presença de um tipo particular de microrganismo em uma parte do corpo onde ele normalmente não é encontrado também é chamada de infecção, podendo acarretar o surgimento de doença. Por exemplo, embora enormes quantidades de *E. coli* normalmente estejam presentes no intestino saudável, sua infecção do trato urinário, em geral, leva à doença.

Alguns microrganismos são patogênicos. De fato, a presença de determinados microrganismos é até mesmo benéfica para o hospedeiro. Portanto, antes de discutirmos o papel dos micróbios no desenvolvimento de doenças, examinaremos as relações entre os microrganismos e o organismo humano saudável.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais são os objetivos da patologia? **14-1**

Microbiota normal

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

14-2 Definir *microbiota normal* e *microbiota transiente*.

14-3 Comparar comensalismo, mutualismo e parasitismo e dar um exemplo de cada relação.

14-4 Diferenciar microbiota normal e transiente de microrganismos oportunistas.

Os mamíferos, incluindo os seres humanos, são geralmente livres de micróbios quando se encontram no útero. Ao nascimento, no entanto, populações microbianas normais e características começam a se estabelecer. Imediatamente antes de a mulher dar à luz, os lactobacilos em sua vagina multiplicam-se rapidamente. O primeiro contato entre o recém-nascido e os microrganismos, em geral, ocorre através dos lactobacilos, que se tornam os microrganismos predominantes no intestino do bebê. Com a respiração e o início da alimentação, mais microrganismos são introduzidos no corpo do recém-nascido a partir do meio ambiente. Após o nascimento, *E. coli* e outras bactérias provenientes de alimentos começam a habitar o intestino grosso. Esses microrganismos permanecerão nesse sítio para o resto da vida do indivíduo e, em resposta a condições ambientais anormais, podem aumentar ou diminuir seu número e contribuir para o surgimento de doenças.

Muitos outros microrganismos normalmente inócuos também se estabelecem em outras partes do corpo saudável de um indivíduo adulto e em sua superfície. Um corpo humano típico contém 1×10^{13} células, e ainda abriga aproximadamente 1×10^{14} células bacterianas (10 vezes mais células bacterianas do que células humanas). Isso nos dá uma ideia da abundância de microrganismos que normalmente reside no corpo humano. O **Projeto Microbioma Humano** (ver Panorama geral, Capítulo 19) iniciou-se em 2007, com a finalidade de analisar comunidades microbianas, chamadas de *microbiomas*, que vivem no interior ou sobre o corpo humano. O objetivo do projeto é determinar a relação entre as alterações no microbioma humano e o estado de saúde e doença. O microbioma humano é mais diverso do que se pensava anteriormente. Hoje, os pesquisadores estão comparando os microbiomas de voluntários saudáveis com o daqueles que apresentam doenças específicas. Os microrganismos que estabelecem residência mais ou menos permanente (colonizam), mas não produzem doença em condições normais, são membros da **microbiota normal**, ou **flora normal*** do corpo (**Figura 14.1**). Outros, chamados de **microbiota transiente**, podem estar presentes por vários dias, semanas, ou meses, e depois desaparecerem. Os microrganismos não se encontram em todo o corpo humano, mas se localizam em certas regiões, conforme mostrado na Tabela 14.1, página 392.

Muitos fatores determinam a distribuição e a composição da microbiota normal. Entre eles estão os nutrientes, os fatores

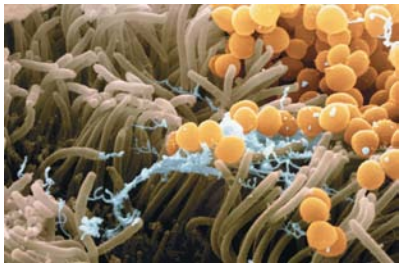
Caso clínico: uma folga do banheiro

Jamil Carter está no banheiro, de novo. Desde que ele foi hospitalizado em decorrência de uma infecção do trato urinário (ITU) há 6 meses, Jamil tem sido atormentado por febre, calafrios e diarreia severa. Perdeu quase 7 kg desde a sua hospitalização. Jamil tem 75 anos, é aposentado e vive com sua esposa e seu filho adulto. Não fuma e raramente consome álcool. Enquanto estava no hospital, Jamil foi tratado com os antibióticos ceftriaxona e ciprofloxacina para a ITU. Desenvolveu diarreia 3 dias após receber alta do hospital e apresenta o quadro desde então.

O que pode estar causando a diarreia e os outros sintomas de Jamil? Leia mais para descobrir.

390 403 405 407 412

*Historicamente, as bactérias já foram classificadas como plantas e, por isso, as bactérias presentes no corpo humano foram chamadas de microbiota.



(a) Bactérias (esferas alaranjadas) na superfície do epitélio nasal SEM 2 μm

(b) Bactérias (em marrom) no revestimento do estômago SEM 2,5 μm

(c) Bactérias (alaranjadas) no intestino delgado SEM 1 μm

Figura 14.1 Representantes da microbiota normal em diferentes regiões do corpo.

P Qual é a importância da microbiota normal?

físicos e químicos, as defesas do hospedeiro e os fatores mecânicos. Os micróbios variam de acordo com os tipos de nutrientes que podem utilizar como fonte de energia. Por conseguinte, esses micróbios colonizam apenas os sítios do corpo que podem supri-los com os nutrientes apropriados. Esses nutrientes podem ser derivados de células mortas, de alimentos no trato gastrintestinal, de produtos de secreção e excreção das células, além de substâncias presentes nos fluidos corporais.

Vários fatores físicos e químicos influenciam o crescimento dos microrganismos e, assim, a composição e o crescimento da microbiota normal. Entre esses fatores estão o pH, a disponibilidade de oxigênio e dióxido de carbono, a salinidade e a luz solar.

Você aprenderá nos Capítulos 16 e 17 que o corpo humano tem certas defesas contra os micróbios. Essas defesas incluem uma variedade de moléculas e células ativadas que matam micróbios, inibem seu crescimento, impedem sua adesão às superfícies das células do hospedeiro e neutralizam toxinas produzidas pelos micróbios. Embora essas defesas sejam extremamente importantes contra os patógenos, seu papel na determinação e na regulação da microbiota normal ainda não está claro.

Certas regiões do corpo estão sujeitas a forças mecânicas que podem afetar a colonização pela microbiota normal. Por exemplo, a ação de mastigação dos dentes e a movimentação da língua podem desalojar microrganismos aderidos aos dentes e às superfícies mucosas. No trato gastrintestinal, o fluxo de saliva e as secreções digestórias e os vários movimentos musculares da garganta, do esôfago, do estômago e dos intestinos podem remover micróbios que não estão aderidos. A ação de descarga da urina também pode remover micróbios não aderidos no trato urinário. No sistema respiratório, o muco prende os micróbios, que, após, são propelidos rumo à garganta pelo movimento ciliar das células desse sítio para posterior eliminação.

As condições existentes em determinado sítio do corpo humano variam de pessoa para pessoa. Entre os fatores que também afetam a microbiota normal estão idade, estado nutricional, dieta, estado de saúde, presença de deficiências, hospitalização, estresse, clima, localização geográfica, condições de higiene pessoal, condições socioeconômicas, ocupação e estilo de vida.

A principal microbiota normal encontrada em diferentes regiões do corpo e algumas das características distintivas de cada região são listadas na **Tabela 14.1**. A microbiota normal também é discutida mais especificamente na Parte IV deste livro.

Animais sem microbiota podem ser obtidos e mantidos em condições laboratoriais. A maioria dos mamíferos livres de germes usados em pesquisas é obtida com sua criação em ambientes estéreis. Por um lado, pesquisas utilizando animais livres de germes mostram que os micróbios não são absolutamente essenciais à vida animal. Por outro lado, as mesmas pesquisas mostram que animais livres de germes apresentam um sistema imune subdesenvolvido e são extremamente suscetíveis a infecções e doenças graves. Animais livres de germes também requerem mais calorias e vitaminas em sua alimentação do que os animais normais.

Relações entre a microbiota normal e o hospedeiro

Uma vez estabelecida, a microbiota normal pode beneficiar o hospedeiro ao impedir o crescimento excessivo de microrganismos potencialmente perigosos. Esse fenômeno é denominado **antagonismo microbiano**, ou **exclusão competitiva**. O antagonismo microbiano envolve a competição entre os micróbios. Uma consequência dessa competição é o fato de que a microbiota normal protege o hospedeiro contra a colonização por micróbios potencialmente patogênicos ao competir por nutrientes, produzir substâncias prejudiciais aos micróbios invasores e afetar condições como o pH e a disponibilidade de oxigênio. Quando o equilíbrio entre a microbiota normal e os micróbios patogênicos é alterado, o resultado pode ser o surgimento de doenças. Por exemplo, a microbiota bacteriana normal da vagina de uma mulher adulta mantém o pH local em torno de 4. A presença da microbiota normal inibe o crescimento excessivo da levedura *Candida albicans*, que pode crescer quando o balanço entre a microbiota normal e os patógenos é alterado, e o pH modificado. Se a população bacteriana é eliminada por antibióticos, pelo uso excessivo de ducha higiênica ou desodorantes, o pH da vagina é revertido até a neutralidade, e a *C. albicans* floresce, tornando-se o microrganismo predominante nesse local. Essa condição pode levar a uma forma de vaginite (infecção vaginal).

Tabela 14.1 Representantes da microbiota normal por região corporal

Região	Principais componentes	Comentários
Pele	*Propionibacterium, Staphylococcus, Corynebacterium, Micrococcus, Acinetobacter, Brevibacterium; Candida* (fungo) e *Malassezia* (fungo)	• A maioria dos micróbios em contato direto com a pele não se torna residente, uma vez que as secreções das glândulas sudoríparas e sebáceas têm propriedades antimicrobianas • A queratina é uma barreira resistente, e o pH baixo da pele inibe muitos micróbios • A pele também apresenta um conteúdo relativamente baixo de umidade
Olhos (conjuntiva)	*Staphylococcus epidermidis, S. aureus,* difteroides, *Propionibacterium, Corynebacterium,* estreptococos e *Micrococcus*	• A conjuntiva, uma continuação da pele ou membrana mucosa, contém basicamente a mesma microbiota encontrada na pele • As lágrimas e o ato de piscar também eliminam alguns micróbios ou inibem a colonização por outros
Nariz e garganta (sistema respiratório superior)	*Staphylococcus aureus, S. epidermidis,* e difteroides aeróbios no nariz; *S. epidermidis, S. aureus,* difteroides, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus* e *Neisseria* na garganta	• Embora alguns membros da microbiota normal sejam potenciais patógenos, sua habilidade para causar doenças é reduzida pelo antagonismo microbiano • As secreções nasais matam ou inibem o crescimento de muitos micróbios, e o muco e o movimento ciliar também removem muitos micróbios
Boca	*Streptococcus, Lactobacillus, Actinomyces, Bacteroides, Veillonella, Neisseria, Haemophilus, Fusobacterium, Treponema, Staphylococcus, Corynebacterium* e *Candida* (fungo)	• A umidade abundante, a atmosfera quente e a presença constante de alimentos tornam a boca um ambiente ideal para os micróbios. A boca é capaz de abrigar populações microbianas grandes e diversas na língua, bochechas, dentes e gengiva • Os atos de morder, mastigar, movimentar a língua e salivar desalojam os micróbios. A saliva contém várias substâncias antimicrobianas
Intestino grosso	*Escherichia coli, Bacteroides, Fusobacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Bifidobacterium, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Klebsiella* e *Candida* (fungo)	• O intestino grosso contém os maiores números de microrganismos da microbiota residente no corpo, principalmente em razão da disponibilidade de umidade e nutrientes • O muco e a descamação periódica previnem que muitos microrganismos colonizem o revestimento do trato gastrintestinal. Além disso, a mucosa produz uma série de substâncias antimicrobianas • A diarreia também elimina parte da microbiota normal
Sistemas reprodutivo e urinário	*Staphylococcus, Micrococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Bacteroides,* difteroides aeróbicos, *Pseudomonas, Klebsiella* e *Proteus* na uretra; lactobacilos, *Streptococcus, Clostridium, Candida albicans* (fungo) e *Trichomonas vaginalis* (protozoário) na vagina	• A parte proximal da uretra em ambos os sexos contém uma microbiota residente; a vagina tem uma população de micróbios ácido-tolerantes em virtude da natureza de suas secreções • O muco e a descamação periódica previnem que muitos microrganismos colonizem o revestimento do trato urogenital; o fluxo de urina remove os micróbios mecanicamente. Além disso, o pH da urina e a ureia são antimicrobianos • Os cílios e o muco expelem os micróbios da cérvice uterina para a vagina, e a acidez da vagina inibe ou mata os micróbios

Outro exemplo de antagonismo microbiano ocorre no intestino grosso. As células de *E. coli* produzem *bacteriocinas*, proteínas que inibem o crescimento de outras bactérias da mesma espécie ou de espécies intimamente relacionadas, como das bactérias patogênicas *Salmonella* e *Shigella*. Uma bactéria que produz certa bacteriocina não é afetada por ela, mas pode ser morta por outras. As bacteriocinas são usadas na microbiologia médica para auxiliar na identificação de diferentes linhagens de bactérias. Essa identificação ajuda a determinar se um surto severo de doença infecciosa é causado por uma ou mais linhagens de bactérias.

Um último exemplo envolve outra bactéria, *Clostridium difficile*, também no intestino grosso. A microbiota normal do intestino grosso inibe de maneira eficiente o crescimento de *C. difficile*, possivelmente tornando os receptores do hospedeiro indisponíveis para a bactéria, competindo por nutrientes ou produzindo bacteriocinas. Contudo, se a microbiota normal é eliminada (p. ex., por antibióticos), *C. difficile* pode tornar-se um problema. Esse micróbio é responsável por quase todas as infecções gastrintestinais que se seguem à antibioticoterapia, gerando desde diarreias leves até colites (inflamação do colo) graves ou mesmo fatais. Em 2013, um especialista canadense em doenças infecciosas tratou com sucesso infecções por *C. difficile*, com pílulas contendo microbiota intestinal normal. A microbiota normal foi obtida dos familiares dos pacientes.

A relação entre a microbiota normal e o hospedeiro é chamada de **simbiose**, uma relação entre dois organismos, na qual pelo menos um deles é dependente do outro (**Figura 14.2**).

Figura 14.2 Simbiose.

P Qual tipo de simbiose é mais bem representada pela relação entre seres humanos e a bactéria *E. coli*?

Na relação simbiótica, denominada **comensalismo**, um dos organismos beneficia-se, enquanto o outro não é afetado. Muitos dos microrganismos que fazem parte da nossa microbiota normal são comensais; incluindo *Staphylococcus epidermidis*, que habita a superfície da pele, as corinebactérias, que habitam a superfície do olho, e determinadas micobactérias saprofíticas, que habitam o ouvido e as genitálias externas. Essas bactérias vivem em secreções e células descamadas e não trazem nenhum benefício ou prejuízo aparente para o hospedeiro.

ASM: os microrganismos, celulares e virais, podem interagir com hospedeiros humanos e não humanos de formas benéficas, neutras ou prejudiciais.

Mutualismo é um tipo de simbiose que beneficia ambos os organismos. Por exemplo, o intestino grosso contém bactérias, como a *E. coli*, que sintetizam vitamina K e algumas vitaminas do complexo B. Essas vitaminas são absorvidas pela corrente sanguínea e distribuídas para uso pelas células do corpo. Em troca, o intestino grosso oferece nutrientes utilizados pelas bactérias, permitindo a sua sobrevivência.

Estudos genéticos recentes encontraram centenas de genes de resistência a antibióticos nas bactérias intestinais. É desejável a sobrevivência dessas bactérias enquanto um indivíduo encontra-se sob terapia antibiótica para uma doença infecciosa; entretanto, essas bactérias benéficas podem transferir genes de resistência a antibióticos para patógenos.

Em outra forma de simbiose, um organismo beneficia-se obtendo nutrientes à custa de outro organismo; esta relação é chamada de **parasitismo**. Muitas bactérias causadoras de doenças são parasitos.

Microrganismos oportunistas

Embora a categorização das relações simbióticas por tipo seja conveniente, lembre-se de que as relações podem se modificar sob determinadas condições. Por exemplo, em circunstâncias apropriadas, um organismo mutualístico, como a *E. coli*, pode tornar-se prejudicial. A *E. coli* geralmente é inofensiva enquanto permanece no intestino grosso de seu hospedeiro; porém, ao acessar outras regiões do corpo, como o trato urinário, pulmões, medula espinal ou feridas, ela pode causar infecções urinárias, infecções pulmonares, meningites ou abscessos, respectivamente. Os micróbios, como a *E. coli*, são chamados de **patógenos oportunistas**. Não causam doença em seu hábitat normal em um indivíduo saudável, mas podem ocasionar um quadro de doença em um ambiente diferente. Por exemplo, micróbios que penetram no corpo através da quebra da barreira da pele ou das membranas mucosas podem causar infecções oportunistas. Alternativamente, se o hospedeiro se encontra enfraquecido ou comprometido por uma infecção, micróbios que normalmente são inofensivos podem causar doença. A Aids com frequência é acompanhada por uma infecção oportunista comum, a pneumonia causada pelo organismo oportunista *Pneumocystis jirovecii* (ver Figura 24.19, p. 700). Essa infecção secundária pode se desenvolver em pacientes com Aids, uma vez que seu sistema imune está suprimido. Antes da epidemia de Aids, esse tipo de pneumonia era raro. Patógenos oportunistas têm outras características que contribuem para a sua habilidade em causar doença. Por exemplo, estão presentes dentro ou fora do organismo, ou no meio ambiente, em números relativamente altos. Alguns patógenos oportunistas podem ser encontrados em locais do corpo, interna ou externamente, que são relativamente protegidos das defesas do organismo, e alguns desses microrganismos são resistentes a antibióticos.

Além dos simbiontes habituais, muitas pessoas transportam outros microrganismos que, em geral, são considerados como patogênicos, mas que não causam doença nessas pessoas. Entre os patógenos frequentemente carreados por pessoas saudáveis estão os ecovírus (ou *Echovirus – echo* é um acrônimo para ***e**nteric **c**itopathogenic **h**uman **o**rphan*, ou vírus órfão humano citopatogênico entérico), que podem causar doenças intestinais, e os adenovírus, que podem causar doenças respiratórias. A *Neisseria meningitidis*, que frequentemente reside de forma benigna no trato respiratório, pode causar meningite, doença que leva à inflamação dos tecidos que recobrem a medula espinal e o cérebro. O *Streptococcus pneumoniae*, residente normal do nariz e da garganta, pode causar um tipo de pneumonia.

Cooperação entre microrganismos

Não é apenas a competição entre micróbios que pode causar doença; a cooperação entre micróbios também pode ser um fator importante na geração de doenças. Por exemplo, patógenos que causam a doença periodontal e a gengivite têm receptores não para os dentes em si, mas sim para os estreptococos que colonizam os dentes.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como a microbiota normal difere da microbiota transiente? **14-2**
- Apresente exemplos de antagonismo microbiano. **14-3**
- Como os patógenos oportunistas podem causar infecções? **14-4**

Etiologia das doenças infecciosas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

14-5 Listar os postulados de Koch.

Algumas doenças, como a pólio, a doença de Lyme e a tuberculose, têm uma etiologia claramente definida. Contudo, outras doenças têm uma etiologia ainda não totalmente compreendida, por exemplo, a relação entre determinados vírus e câncer. Para algumas outras doenças, como a doença de Alzheimer, a etiologia é desconhecida. É claro que nem todas as doenças são causadas por microrganismos. Por exemplo, a hemofilia é uma *doença hereditária* (*genética*), e a osteoartrite e a cirrose são *doenças degenerativas.* Existem ainda várias outras categorias de doenças, mas discutiremos apenas as *doenças infecciosas*, ou seja, aquelas causadas por microrganismos. Para entender como os microbiologistas determinam a etiologia de uma doença infecciosa, discutiremos em mais detalhes o trabalho de Robert Koch, o qual foi introduzido no Capítulo 1 (p. 9).

Postulados de Koch

Na revisão histórica da microbiologia, apresentada no Capítulo 1, discutimos brevemente os famosos postulados de Koch. Lembre-se que Koch foi um médico alemão que desempenhou um papel importante no estabelecimento da ideia de que os microrganismos podem causar doenças específicas. Em 1877, ele publicou alguns dos primeiros artigos sobre o antraz, ou carbúnculo, doença do gado bovino que também pode afetar os seres humanos. Koch demonstrou que certas bactérias, hoje conhecidas como *Bacillus anthracis*, sempre estavam presentes no sangue de animais que tinham a doença e não estavam presentes em animais saudáveis. Ele sabia que a mera presença das bactérias não provava que elas haviam causado a doença; as bactérias poderiam estar lá em decorrência da doença. Assim, continuou suas experiências.

Ele obteve uma amostra de sangue de um animal doente e injetou em um animal saudável. O segundo animal desenvolveu a mesma doença e morreu. Ele repetiu esse procedimento várias vezes, sempre obtendo os mesmos resultados. (Um critério-chave para a validação de qualquer prova científica se baseia no fato de que os resultados experimentais possam ser repetidos.) Koch também cultivou o microrganismo em fluidos fora do corpo do animal, demonstrando que a bactéria causaria a infecção mesmo após muitas transferências (repiques) de cultura.

Koch demonstrou que uma doença infecciosa específica (antraz) é causada por um microrganismo específico (*B. anthracis*) que pode ser isolado e cultivado em meios artificiais. Posteriormente, ele utilizou o mesmo método para demonstrar que a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* é o agente causador da tuberculose.

A pesquisa de Koch fornece um modelo básico de estudo da etiologia de qualquer doença infecciosa. Atualmente, chamamos esses requisitos experimentais de **postulados de Koch** (**Figura 14.3**). Eles podem ser resumidos da seguinte forma:

1. O mesmo patógeno deve estar presente em todos os casos da doença.
2. O patógeno deve ser isolado do hospedeiro doente e cultivado em cultura pura.
3. O patógeno obtido da cultura pura deve causar a doença quando inoculado em um animal de laboratório suscetível e saudável.
4. O patógeno deve ser isolado do animal inoculado e deve ser, necessariamente, o organismo original.

Exceções aos postulados de Koch

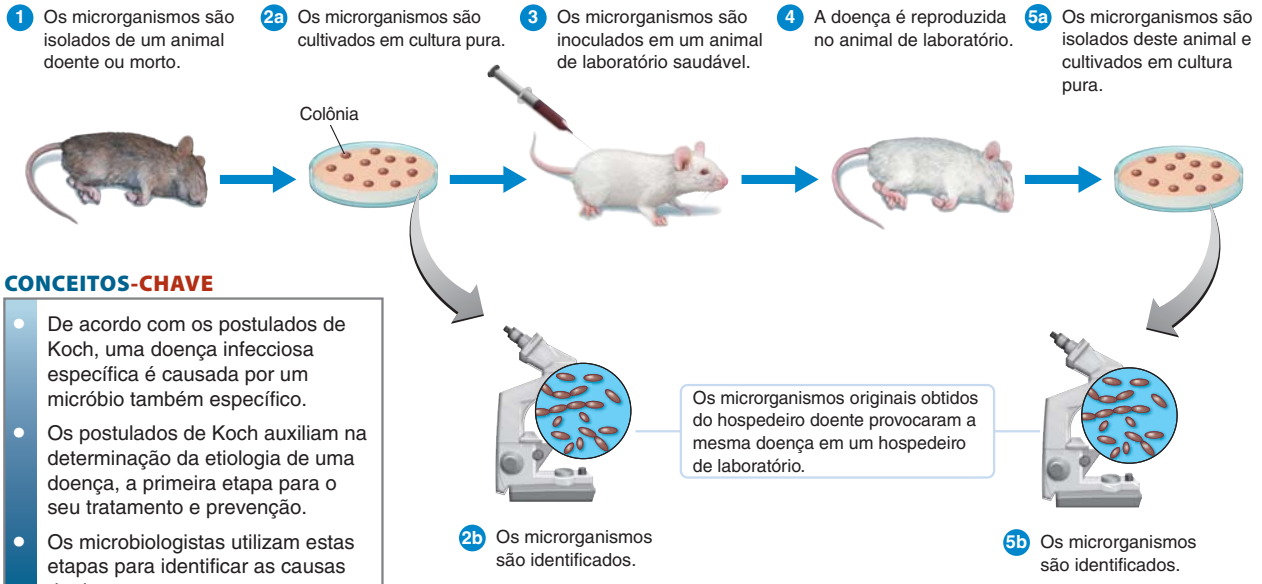
Embora os postulados de Koch sejam úteis para se determinar o agente causador da maioria das doenças bacterianas, existem algumas exceções para a sua aplicação. Alguns micróbios, por exemplo, apresentam requerimentos nutricionais únicos para seu cultivo. A bactéria *Treponema pallidum* é conhecida por causar a sífilis, mas linhagens virulentas nunca foram cultivadas em meios artificiais. O agente causador da hanseníase, o *Mycobacterium leprae*, também nunca foi cultivado em meio artificial. Além disso, muitos patógenos virais e riquétsias não podem ser cultivados em meios artificiais, pois se multiplicam apenas no interior de células.

A descoberta de microrganismos que não podem ser cultivados em meios artificiais exigiu algumas modificações nos postulados de Koch e o uso de métodos alternativos de cultivo e detecção de certos micróbios. Por exemplo, quando pesquisadores procuravam pela causa microbiana da legionelose (doença do Legionário), foram incapazes de isolar o micróbio diretamente de uma vítima da doença. Em vez disso, eles usaram a estratégia alternativa de inocular uma amostra de tecido pulmonar da vítima em cobaias (porquinhos-da-índia). Essas cobaias desenvolveram sintomas semelhantes à pneumonia, ao passo que as cobaias inoculadas com tecido pulmonar de uma pessoa não infectada não manifestaram sintomas. Em seguida, amostras de tecido das cobaias doentes foram cultivadas em sacos vitelinos de embriões de galinha, um método (ver Figura 13.7, p. 367) que revela o crescimento de micróbios extremamente pequenos. Depois que os embriões foram incubados, análises por microscopia eletrônica revelaram bactérias em forma de bacilos nos embriões. Por fim, técnicas imunológicas modernas (discutidas no Capítulo 18) foram usadas para mostrar que as bactérias nos embriões de galinha eram as mesmas presentes nas cobaias e nos seres humanos afetados.

Em diversas situações, um hospedeiro humano pode exibir sinais e sintomas que estão associados a apenas um determinado patógeno e sua doença. Os patógenos responsáveis pela difteria e

FIGURA DE BASE 14.3

Postulados de Koch: compreendendo as doenças



CONCEITOS-CHAVE

- De acordo com os postulados de Koch, uma doença infecciosa específica é causada por um micróbio também específico.
- Os postulados de Koch auxiliam na determinação da etiologia de uma doença, a primeira etapa para o seu tratamento e prevenção.
- Os microbiologistas utilizam estas etapas para identificar as causas de doenças emergentes.

pelo tétano, por exemplo, causam sinais e sintomas distintos que nenhum outro micróbio pode produzir. São, de maneira inequívoca, os únicos organismos que geram suas respectivas doenças. Entretanto, algumas doenças não são tão definidas e fornecem outra exceção aos postulados de Koch. A nefrite (inflamação dos rins), por exemplo, pode ser causada por vários patógenos diferentes, todos gerando os mesmos sinais e sintomas. Assim, frequentemente é difícil saber que microrganismo em particular está causando determinada doença. Outras doenças infecciosas que apresentam etiologias pouco definidas são as pneumonias, as meningites e as peritonites (inflamação do peritônio, a membrana que recobre o abdome e os órgãos em seu interior).

Alguns patógenos podem provocar várias condições diferentes de doença, constituindo outra exceção aos postulados de Koch. O *Mycobacterium tuberculosis*, por exemplo, está associado a doenças dos pulmões, da pele, dos ossos e dos órgãos internos. O *Streptococcus pyogenes* pode causar dores de garganta, febre escarlatina, infecções de pele (como a erisipela) e osteomielite (inflamação dos ossos), entre outras doenças. Quando sinais e sintomas clínicos são utilizados em conjunto com métodos laboratoriais, essas infecções geralmente podem ser diferenciadas de outras infecções dos mesmos órgãos desencadeadas por outros patógenos.

Considerações éticas também podem impor exceções aos postulados de Koch. Alguns agentes que causam doenças em seres humanos, por exemplo, não têm nenhum outro hospedeiro conhecido. Um exemplo é o HIV, que causa a Aids. O fato levanta o questionamento ético: seres humanos podem ser intencionalmente inoculados com agentes infecciosos? Em 1721, o rei George I disse a vários prisioneiros condenados que eles poderiam ser inoculados com o vírus da varíola com o objetivo de testar uma vacina contra a doença (ver Capítulo 18). Caso sobrevivessem ao experimento, teriam a sua liberdade garantida. Hoje, experimentos em seres humanos envolvendo doenças que não têm tratamento são inaceitáveis, embora muitas vezes ocorra a inoculação acidental. Por exemplo, um transplante de medula óssea vermelha contaminada satisfez o terceiro postulado de Koch, ao demonstrar que um herpes-vírus causa um tipo de câncer (ver p. 381).

TESTE SEU CONHECIMENTO

Explique algumas exceções aos postulados de Koch. **14-5**

Classificação das doenças infecciosas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **14-6** Diferenciar uma doença comunicável de outra não comunicável.
- **14-7** Classificar as doenças de acordo com a frequência de ocorrência.
- **14-8** Classificar as doenças de acordo com a gravidade.
- **14-9** Definir *imunidade coletiva,* ou *imunidade de rebanho.*

Toda doença que afeta o organismo altera suas estruturas e funções de modo específico, e essas alterações são percebidas por diversos tipos de evidências. Por exemplo, o paciente pode apresentar determinados **sintomas**, ou alterações em suas funções corporais,

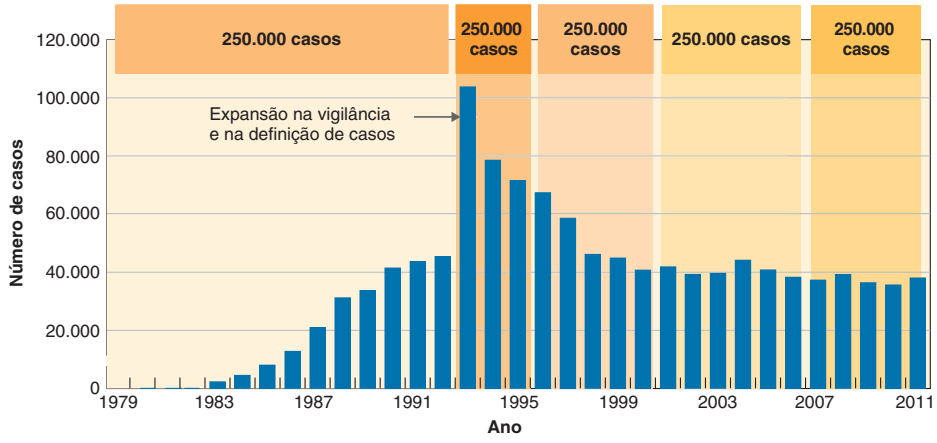


Figura 14.4 Casos de Aids relatados nos Estados Unidos. Observe que os primeiros 250 mil casos ocorreram durante um período de 12 anos, ao passo que do segundo ao quinto grupo de 250 mil casos desta epidemia ocorreram no período de apenas 3 a 6 anos. Boa parte do aumento visto após 1993 se deve à expansão na definição de casos de Aids, adotada naquele ano. Da mesma forma, em 2008, os casos relatados provavelmente aumentaram devido à outra mudança de definição, que se expandiu a fim de incluir as infecções por HIV no número de casos de Aids.

Fonte: CDC.

P Qual foi a incidência de Aids em 2010 nos Estados Unidos?

como dor e *indisposição* (sentimento vago de desconforto corporal). Essas mudanças *subjetivas* não são aparentes a um observador. O paciente também pode exibir **sinais**, que são alterações *objetivas* que um médico pode observar e mensurar. Muitas vezes, os sinais avaliados incluem lesões (mudanças produzidas em um tecido pela doença), edemas, febre e paralisia. Um grupo específico de sintomas e sinais pode sempre acompanhar uma doença em particular; esse grupo é, então, denominado **síndrome**. O diagnóstico de uma doença é realizado por meio da avaliação de seus sinais e sintomas, em associação com os resultados dos testes laboratoriais.

Com frequência, as doenças são classificadas em termos de como se comportam dentro de um hospedeiro e dentro de uma população específica. Uma **doença comunicável** é aquela em que uma pessoa infectada transmite um agente infeccioso, direta ou indiretamente, para outra pessoa que, por sua vez, torna-se infectada. A catapora, o sarampo, a gripe, o herpes genital, a febre tifoide e a tuberculose são exemplos. A catapora e o sarampo também são exemplos de **doenças contagiosas**, isto é, doenças que são facilmente transmissíveis e rapidamente disseminadas de uma pessoa para a outra. Uma **doença não comunicável** não é disseminada de um hospedeiro para o outro. Essas doenças são causadas por microrganismos que normalmente habitam o corpo e apenas ocasionalmente causam doença, ou por microrganismos que residem fora do corpo e causam doença apenas quando introduzidos no hospedeiro. Um exemplo deste último caso é o tétano: *Clostridium tetani* produz doença apenas quando é introduzido no corpo através de feridas ou abrasões.

Ocorrência de uma doença

Para compreender a abrangência completa de uma doença, devemos saber um pouco sobre sua ocorrência. A **incidência** de uma doença consiste no número de indivíduos em uma população que desenvolve uma doença durante um período de tempo específico. É um indicador da disseminação da doença. A **prevalência** de uma doença representa o número de pessoas em uma população que desenvolve uma doença em um tempo específico, independentemente de quando ela surgiu pela primeira vez. A prevalência leva em consideração tanto os casos antigos quanto os novos. É um indicador da gravidade e do tempo que a doença afeta uma população. Por exemplo, a incidência de Aids nos Estados Unidos em 2012 foi de 55.400 casos, ao passo que a prevalência da doença no mesmo ano foi de 117 mil casos. O conhecimento da incidência e da prevalência de uma doença em diferentes populações (p. ex., em populações representando diferentes regiões geográficas ou diferentes grupos étnicos) permite aos cientistas estimar o alcance da ocorrência da doença e sua tendência em afetar determinados grupos de pessoas de forma mais intensa do que outros.

A frequência de ocorrência é outro critério utilizado na classificação de uma doença. Se determinada doença acontece apenas ocasionalmente, ela é chamada de **doença esporádica**; a febre tifoide nos Estados Unidos é um exemplo. Uma doença constantemente presente em uma população é chamada de **doença endêmica**; um exemplo é o resfriado comum. Se muitas pessoas em determinada região adquirem certa doença em um período de tempo relativamente curto, ela é denominada **doença epidêmica**; a gripe causada pelo vírus *influenza* é um exemplo de doença que frequentemente atinge um estado epidêmico. A **Figura 14.4** mostra a incidência epidêmica da Aids nos Estados Unidos. Algumas autoridades consideram que a gonorreia e outras infecções sexualmente transmissíveis também já atingiram caráter epidêmico neste momento (ver Figura 26.5, p. 754). Uma doença epidêmica de distribuição mundial é chamada de **doença pandêmica**. Vivenciamos pandemias causadas pelo vírus *influenza* de tempos em tempos. A Aids é outro exemplo de doença pandêmica.

Gravidade ou duração de uma doença

Outros critérios úteis para a definição da abrangência de uma doença são a sua gravidade e duração. Uma **doença aguda** é aquela que se desenvolve rapidamente, porém dura apenas um período curto de tempo; um bom exemplo é a gripe.

Uma **doença crônica** desenvolve-se mais lentamente. As reações do corpo podem ser menos severas, mas a doença provavelmente apresentará uma continuação ou uma recorrência por longos períodos de tempo. A mononucleose infecciosa, a tuberculose e a hepatite B são doenças que se encaixam nessa categoria. Uma doença intermediária entre o estado agudo e o crônico é descrita como **doença subaguda**; um exemplo é a panencefalite esclerosante subaguda, doença cerebral rara caracterizada pela diminuição da atividade intelectual e perda da função nervosa. Uma **doença latente** é aquela na qual o agente causador permanece inativo por algum tempo, mas, então, torna-se ativo novamente, gerando sintomas da doença; um exemplo é o herpes zóster, uma das doenças causadas pelo vírus varicela-zóster.

A taxa na qual uma doença ou uma epidemia se dissemina e o número de indivíduos afetados são determinados, pelo menos em parte, pela imunidade da população. A vacinação pode oferecer uma proteção de longa duração, muitas vezes vitalícia, a um indivíduo contra determinadas doenças. Os indivíduos que são imunes a uma doença infecciosa não serão portadores, reduzindo, assim, a ocorrência desta doença. Os indivíduos imunes funcionam como uma barreira para a disseminação de agentes infecciosos. Mesmo quando uma doença altamente transmissível apresenta o potencial de causar uma epidemia, muitas pessoas não imunes estarão protegidas, devido à baixa probabilidade de entrarem em contato com uma pessoa infectada. Uma grande vantagem da vacinação é que um número suficiente de indivíduos em uma população estará protegido da doença, impedindo a sua rápida disseminação para aqueles que não estão vacinados. Quando muitas pessoas imunes estão presentes em uma comunidade, existe uma **imunidade coletiva**, ou **imunidade de rebanho**.

Extensão do envolvimento do hospedeiro

As infecções também podem ser classificadas de acordo com a extensão em que o organismo do hospedeiro é afetado. Uma **infecção local** é aquela na qual os microrganismos invasores estão limitados a uma área relativamente pequena do corpo. Alguns exemplos de infecções locais incluem abscessos e os furúnculos. Em uma **infecção sistêmica** (**generalizada**), os microrganismos ou seus produtos são disseminados para todo o corpo via corrente sanguínea ou linfa. O sarampo é um exemplo de infecção sistêmica. Com muita frequência, agentes causadores de infecções locais entram na corrente sanguínea ou nos vasos linfáticos e se disseminam para outras partes específicas do corpo, onde permanecem confinados. Essa condição é chamada de **infecção focal**. As infecções focais podem surgir a partir de infecções em áreas como os dentes, as tonsilas ou os seios da face.

A **sepse** é uma condição inflamatória tóxica que surge da dispersão de micróbios, principalmente bactérias e suas toxinas, a partir de um foco de infecção. A **septicemia**, também chamada de envenenamento do sangue, é uma infecção sistêmica que se origina da multiplicação de patógenos no sangue. A septicemia é um exemplo comum de sepse. A presença de bactérias no sangue é conhecida como **bacteremia**. **Toxemia** e **viremia** referem-se à presença de toxinas (como ocorre no tétano) e vírus no sangue, respectivamente.

O estado de resistência do hospedeiro também determina a extensão das infecções. Uma **infecção primária** é uma infecção aguda que causa a doença inicial. Uma **infecção secundária** é aquela causada por um patógeno oportunista, após a infecção primária ter enfraquecido as defesas do hospedeiro. Infecções secundárias da pele e do trato respiratório são comuns e, às vezes, mais perigosas do que as infecções primárias. A pneumonia por *Pneumocystis* como consequência da Aids é um exemplo de infecção secundária; a broncopneumonia estreptocócica após um caso de gripe é um exemplo de infecção secundária mais grave do que a infecção primária. Uma **infecção subclínica** (**inaparente**) é aquela que não causa nenhuma doença perceptível. O poliovírus e o vírus da hepatite A, por exemplo, podem ser carreados por pessoas que nunca desenvolveram a doença.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O *Clostridium perfringens* (p. 723) pode causar uma doença transmissível? **14-6**
- Diferencie incidência e prevalência de uma doença. **14-7**
- Liste dois exemplos de doenças agudas e crônicas. **14-8**
- Como a imunidade coletiva se desenvolve? **14-9**

Padrões de doença

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

14-10 Identificar quatro fatores predisponentes para uma doença.

14-11 Colocar os seguintes parâmetros na sequência apropriada, de acordo com o padrão de doença: período de declínio, período de convalescência, período de doença, período prodrômico, período de incubação.

Uma sequência de eventos definida normalmente acontece durante a infecção e a doença. Como você aprenderá em breve, para que uma doença infecciosa ocorra, é necessário que exista um reservatório de infecção como fonte do patógeno. Em seguida, o patógeno deve ser transmitido a um hospedeiro suscetível por contato direto, contato indireto ou por vetores. A transmissão é seguida pela invasão, em que o microrganismo penetra no hospedeiro e se multiplica. Após a invasão, o microrganismo causa danos ao hospedeiro por um processo chamado de patogênese (discutido com mais detalhes no próximo capítulo). A extensão dos danos depende do grau em que as células do hospedeiro são danificadas, diretamente ou pela ação de toxinas. Apesar dos efeitos de todos esses fatores, a ocorrência de uma doença dependerá fundamentalmente da resistência do hospedeiro às atividades do patógeno.

Fatores predisponentes

Certos fatores predisponentes também afetam a ocorrência de uma doença. Um **fator predisponente** é aquele que torna o corpo mais suscetível a uma doença e pode alterar seu curso. O sexo algumas vezes é um fator predisponente. As mulheres, por exemplo, apresentam maior incidência de infecções urinárias do que os homens. Por outro lado, os homens apresentam maiores taxas de ocorrência de pneumonia e meningite. Outros aspectos de fundo genético podem desempenhar um papel semelhante. A anemia falciforme, por exemplo, é uma forma grave e muitas vezes fatal de anemia que ocorre quando os genes responsáveis pela doença são herdados de ambos os pais. Indivíduos que carreiam apenas um gene da anemia falciforme apresentam uma condição deno-

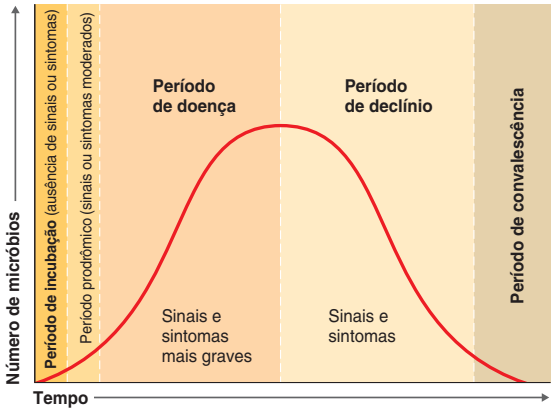


Figura 14.5 Os estágios de uma doença.

P Em quais períodos uma doença pode ser transmitida?

minada traço falciforme e são considerados normais, a não ser que sejam realizados testes especiais. No entanto, esses indivíduos são resistentes à forma mais grave da malária. Nesses casos, a possibilidade de que indivíduos possam herdar uma doença potencialmente letal em uma população é contrabalançada pela proteção contra malária entre os portadores do gene para o traço falciforme. É claro que, em países onde a malária não está presente, o traço falciforme é uma condição inteiramente negativa.

As condições climáticas parecem ter algum efeito na incidência das doenças infecciosas. Em regiões temperadas, a incidência de doenças respiratórias aumenta durante o inverno. Esse aumento pode estar relacionado ao fato de que, quando as pessoas permanecem em ambientes fechados, o contato íntimo entre elas facilita a disseminação dos patógenos respiratórios.

Outros fatores predisponentes incluem nutrição inadequada, fadiga, idade, meio ambiente, hábitos, estilo de vida, ocupação, doenças preexistentes e quimioterapia. Frequentemente é difícil saber a importância relativa exata dos vários fatores predisponentes.

Desenvolvimento da doença

Uma vez que o microrganismo supera as defesas do hospedeiro, o desenvolvimento da doença tem certa sequência, que tende a ser similar, independentemente de se a doença é aguda ou crônica (**Figura 14.5**).

Período de incubação

O **período de incubação** consiste no intervalo entre a infecção inicial e o surgimento dos primeiros sinais ou sintomas. Em algumas doenças, o período de incubação é sempre o mesmo; em outras, ele pode variar consideravelmente. O tempo de incubação depende do microrganismo específico que está envolvido, da sua virulência (grau de patogenicidade), do número de microrganismos infectantes e da resistência do hospedeiro. (Ver Tabela 15.1, p. 419, para o período de incubação de várias doenças microbianas).

Período prodrômico

O **período prodrômico** consiste em um período de tempo relativamente curto que se segue ao período de incubação de algumas doenças. Ele é caracterizado pelo surgimento de sintomas precoces e leves de doença, como dores generalizadas e indisposição.

Período de doença

Durante o **período de doença**, o quadro da doença é mais grave. A pessoa exibe sinais e sintomas claros, como febre, calafrios, dores musculares (mialgia), sensibilidade à luz (fotofobia), dor de garganta (faringite), edema dos linfonodos (linfadenopatia) e distúrbios gastrintestinais. Durante o período de doença, o número de leucócitos pode aumentar ou diminuir. Em geral, as respostas imunes e outros mecanismos de defesa do paciente derrotam o patógeno, o que demarca o fim do período de doença. Quando a doença não é controlada (ou tratada) com sucesso, o paciente morre durante esse período.

Período de declínio

Durante o **período de declínio**, os sinais e sintomas diminuem de intensidade. A febre diminui, assim como a sensação de indisposição. Nessa fase, que pode durar de menos de 24 horas a vários dias, o paciente encontra-se vulnerável a infecções secundárias.

Período de convalescência

Durante o **período de convalescência**, a pessoa recobra a sua força e o corpo retorna ao estado anterior à doença. Ocorre a recuperação.

Todos nós sabemos que, durante o período de doença, as pessoas podem atuar como reservatórios do patógeno, podendo disseminar rapidamente a infecção para outras pessoas. Entretanto, você também deve saber que as pessoas podem transmitir infecções durante os períodos de incubação e convalescência. Esse fato é especialmente verdadeiro nos casos de doenças como a cólera e a febre tifoide, em que os pacientes convalescentes podem carrear os microrganismos patogênicos por meses ou mesmo anos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é um fator predisponente? **14-10**
- O período de incubação de um resfriado é de cerca de 3 dias e o período de doença é geralmente de 5 dias. Se uma pessoa próxima a você está resfriada, quando você saberá se contraiu ou não a doença? **14-11**

Disseminação da infecção

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **14-12** Definir *reservatório de infecção.*
- **14-13** Contrastar reservatórios, seres humanos, animais e reservatórios inanimados e apresentar um exemplo de cada.
- **14-14** Explicar três modos de transmissão de doenças.

Agora que você já tem conhecimento sobre a microbiota normal, a etiologia e os tipos de doenças infecciosas, examinaremos as fontes de patógenos e como eles são transmitidos.

Reservatórios de infecção

Para que uma doença se perpetue, é necessária a existência de uma fonte contínua do organismo causador da doença. Essa fonte pode ser um organismo vivo ou um objeto inanimado que fornece ao patógeno condições adequadas de sobrevivência e multiplicação, assim como a oportunidade de ser transmitido. Essa fonte é chamada de **reservatório de infecção**. Esses reservatórios podem ser seres humanos, animais ou inanimados.

Reservatórios humanos

O principal reservatório vivo de doenças humanas é o próprio corpo humano. Muitas pessoas abrigam patógenos e os transmitem direta ou indiretamente para outros indivíduos. Pessoas que apresentam sinais e sintomas de uma doença são capazes de transmiti-la; além disso, alguns indivíduos podem abrigar e transmitir patógenos para outros indivíduos sem apresentarem nenhum sinal de doença. Essas pessoas, denominadas **portadoras**, são importantes reservatórios vivos de infecção. Alguns portadores possuem infecções inaparentes, sem nunca exibir sinais ou sintomas de doença. Outras pessoas, como aquelas que apresentam infecções latentes, carreiam a doença durante os estágios livres de sintomas – durante o período de incubação (antes do aparecimento dos sintomas) ou durante o período de convalescência (recuperação). Maria Tifoide (Typhoid Mary) é um exemplo de portador (ver p. 716). Os portadores humanos desempenham um papel importante na disseminação de doenças como a Aids, difteria, febre tifoide, hepatite, gonorreia, disenteria amebiana e infecções estreptocócicas.

Reservatórios animais

Tanto animais domésticos quanto silvestres podem ser reservatórios vivos de microrganismos que causam doenças em seres humanos. As doenças que ocorrem principalmente em animais domésticos e silvestres e podem ser transmissíveis aos seres humanos são chamadas de **zoonoses**. A raiva (encontrada em morcegos, gambás, raposas, cães e coiotes) e a doença de Lyme (encontrada em camundongos do campo) são exemplos de zoonoses. Outras zoonoses importantes estão apresentadas na **Tabela 14.2**.

Hoje, são conhecidas cerca de 150 zoonoses. A transmissão aos seres humanos pode ocorrer de várias maneiras: por contato direto com animais infectados; por contato direto com detritos de animais domésticos (como ao limpar uma caixa de areia ou gaiola); pela contaminação de água ou alimentos; pelo ar, através de couros, pelos ou penas contaminados; pelo consumo de produtos derivados de animais infectados; ou por insetos vetores (insetos que transmitem patógenos).

Reservatórios inanimados

Os dois principais reservatórios inanimados de doenças infecciosas são a água e o solo. O solo contém patógenos, como os fungos, que causam micoses, incluindo as tíneas e as infecções sistêmicas; o *Clostridium botulinum*, a bactéria que causa o botulismo; e o *C. tetani*, agente etiológico do tétano. Devido ao fato de ambas as espécies de *Clostridium* fazerem parte da microbiota normal do intestino de cavalos e gado, essas bactérias são encontradas principalmente em solos onde as fezes desses animais são usadas como fertilizante.

A água contaminada por fezes de seres humanos e de outros animais é um reservatório para diversos patógenos, especialmente para aqueles responsáveis por doenças gastrintestinais, entre eles o *Vibrio cholerae*, que causa o cólera; o *Cryptosporidium*, que causa diarreia; e a *Salmonella typhi*, que causa a febre tifoide. Outros reservatórios inanimados são os alimentos preparados ou armazenados de modo inadequado. Eles podem ser fonte de doenças como a triquinelose e a salmonelose.

Transmissão de doenças

Os agentes etiológicos das doenças podem ser transmitidos do reservatório de infecção para um hospedeiro suscetível por três vias principais: contato, veículos e vetores.

Transmissão por contato

A **transmissão por contato** é a disseminação de uma doença por contato direto, indireto ou através de gotículas. A **transmissão por contato direto**, também conhecida como *transmissão pessoa a pessoa*, consiste na transmissão direta de um agente via contato físico entre sua fonte e um hospedeiro suscetível; sem o envolvimento de nenhum objeto intermediário (**Figura 14.6a**). As formas mais comuns de transmissão por contato direto são toque, beijo e relação sexual. Entre as doenças que podem ser transmissíveis desse modo estão doenças virais do trato respiratório (gripes e resfriados comuns), infecções estafilocócicas, hepatite A, sarampo, febre escarlatina e doenças sexualmente transmissíveis (sífilis, gonorreia e herpes genital). O contato direto também é uma forma de transmissão da Aids e da mononucleose infecciosa. Para se proteger contra a transmissão pessoa a pessoa, profissionais da saúde devem usar luvas e outras medidas protetoras (Figura 14.6b). Patógenos potenciais também podem ser transmitidos por contato direto entre animais (ou produtos de origem animal) e seres humanos. Os patógenos causadores da raiva (contato direto no local da mordida) e do antraz são exemplos.

A **transmissão por contato indireto** ocorre quando o agente da doença infecciosa é transmitido de seu reservatório a um hospedeiro suscetível através de um objeto inanimado. O termo geral que se refere a qualquer objeto inanimado envolvido na disseminação de uma infecção é **fômite**. Exemplos de fômites incluem os tecidos, lenços, toalhas, roupas de cama, fraldas, copos, talheres, brinquedos, dinheiro e termômetros (Figura 14.6c). Seringas contaminadas atuam como fômites na transmissão da Aids e da hepatite B. Outros fômites podem transmitir doenças, como o tétano.

A **transmissão por gotículas** é o terceiro tipo de transmissão por contato, no qual os micróbios se disseminam através de *perdigotos* (gotículas de muco) que percorrem apenas distâncias curtas (Figura 14.6d). Essas gotículas são descarregadas no ar por tosse, espirro, fala ou risada e percorrem menos de um metro do reservatório ao novo hospedeiro. Um único espirro pode produzir até 20 mil perdigotos. Não se considera que os agentes de doenças que percorrem distâncias curtas sejam transmissíveis pelo ar (tipo de transmissão discutida a seguir). Exemplos de doenças transmissíveis por gotículas ou perdigotos são a gripe, a pneumonia e a coqueluche (tosse comprida).

Transmissão por veículo

A **transmissão por veículo** consiste na transmissão de agentes de doenças através de meios como a água, alimentos ou o ar (**Figura 14.7**). Outros meios incluem o sangue e outros

Tabela 14.2 Zoonoses selecionadas

Doença	Agente causador	Reservatório	Modo de transmissão	Capítulo de referência
VIRAL				
Gripe (alguns tipos)	*Influenzavirus*	Porcos, aves	Contato direto	24
Raiva	*Lyssavirus*	Morcegos, gambás, raposas, cães, guaxinins	Contato direto (mordedura)	22
Encefalite do Oeste do Nilo	*Flavivirus*	Cavalos, aves	Picada dos mosquitos *Aedes* e *Culex*	22
Síndrome pulmonar por hantavírus	*Hantavirus*	Roedores (principalmente o rato veadeiro)	Contato direto com saliva, urina ou fezes de roedores	23
BACTERIANA				
Antraz	*Bacillus anthracis*	Gado doméstico	Contato direto com animais ou couros contaminados; ar; alimentos	23
Brucelose	*Brucella* spp.	Gado doméstico	Contato direto com leite, carne ou animais contaminados	23
Peste	*Yersinia pestis*	Roedores	Picada de pulga	23
Doença da arranhadura do gato	*Bartonella henselae*	Gatos domésticos	Contato direto	23
Erliquiose	*Ehrlichia* spp.	Cervos, roedores	Mordida de carrapatos	23
Leptospirose	*Leptospira* spp.	Mamíferos selvagens, cães e gatos domésticos	Contato direto com urina, solo e água	26
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Camundongos silvestres	Mordida de carrapatos	23
Psitacose (ornitose)	*Chlamydophila psittaci*	Aves, sobretudo papagaios	Contato direto	24
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*	Roedores	Mordida de carrapatos	23
Salmonelose	*Salmonella enterica*	Aves domésticas, répteis	Ingestão de alimentos ou água contaminados; levar a mão à boca	25
Tifo endêmico	*Rickettsia typhi*	Roedores	Picada de pulga	23
FÚNGICA				
Tínea	*Trichophyton Microsporum Epidermophyton*	Mamíferos domésticos	Contato direto; fômites (objetos inanimados)	21
Protozoótica				
Malária	*Plasmodium* spp.	Macacos	Picada do mosquito *Anopheles*	23
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	Gatos e outros mamíferos	Ingestão de carne contaminada ou contato direto com fezes ou tecidos infectados	23
HELMÍNTICA				
Teníase (porco)	*Taenia solium*	Porcos	Ingestão de carne de porco contaminada malcozida	25
Triquinelose	*Trichinella spiralis*	Porcos, ursos	Ingestão de carne de porco contaminada malcozida	25

líquidos corporais, os fármacos e os fluidos intravenosos. Um surto de infecção por *Salmonella*, originado de transmissão por veículo, é descrito em um quadro do Capítulo 25 (p. 717). Aqui, discutiremos a transmissão por veículos como água, alimentos e ar.

Na **transmissão pela água**, os patógenos, em geral, são disseminados por águas contaminadas com esgoto não tratado ou tratado de maneira inadequada. Doenças transmissíveis dessa forma incluem a cólera, a shigelose e a leptospirose. Na **transmissão por alimentos**, os patógenos, em geral, são transmissíveis por alimentos malcozidos, mal-refrigerados ou preparados em condições sanitárias impróprias. Os patógenos transmissíveis por alimentos contaminados causam doenças, como a intoxicação alimentar e a infestação de tênia.

(a) Transmissão por contato direto

(b) Prevenção da transmissão por contato direto por meio do uso de luvas, máscaras e protetores faciais

(c) Transmissão por contato indireto

(d) Transmissão por gotículas

Figura 14.6 Transmissão por contato.

P Apresente o nome de uma doença transmissível por contatos direto e indireto e uma doença transmissível por gotículas.

A **transmissão pelo ar** refere-se à dispersão de agentes infecciosos por gotículas e perdigotos em partículas de poeira que percorrem mais de 1 metro do reservatório ao novo hospedeiro. Por exemplo, os micróbios podem ser disseminados por gotículas e perdigotos minúsculos, eliminados pela boca e pelo nariz durante a tosse e o espirro (ver Figura 14.6d). Essas gotículas são pequenas o suficiente para permanecerem no ar por períodos prolongados. O vírus que causa o sarampo e a bactéria que causa a tuberculose podem ser transmissíveis por via aérea. As partículas de poeira podem abrigar muitos patógenos. Estafilococos e estreptococos podem sobreviver nessas partículas e, então, ser transmitidos pelo ar. Esporos produzidos por certos fungos também são transmissíveis por via aérea e causam doenças, como a histoplasmose, a coccidioidomicose e a blastomicose (ver Capítulo 24).

Vetores

Os artrópodes formam o grupo mais importante de **vetores** de doenças – animais que transportam patógenos de um hospedeiro para outro. (Os insetos e outros vetores artrópodes são discutidos no Capítulo 12, p. 351.) Os vetores artrópodes podem transmitir doenças por dois mecanismos. A **transmissão mecânica** é o transporte passivo de patógenos nas patas ou outras partes do corpo do inseto (**Figura 14.8**). Se o inseto entrar em contato com o alimento de um hospedeiro, os patógenos podem ser transferidos ao alimento e, posteriormente, ser ingeridos pelo hospedeiro. As moscas domésticas, por exemplo, podem transferir os patógenos causadores da febre tifoide e da disenteria bacilar (shigelose) de fezes contaminadas para os alimentos.

A **transmissão biológica** é um processo ativo e mais complexo. O artrópode pica uma pessoa ou animal infectado e ingere sangue contaminado (ver Figura 12.31, p. 351). Os patógenos, então, reproduzem-se no vetor, e o aumento do número de patógenos multiplica as chances de eles serem transmitidos para outro hospedeiro. Alguns parasitos se reproduzem no intestino do artrópode e podem ser eliminados com as fezes. Se o artrópode defeca ou vomita enquanto pica o hospedeiro em potencial, o parasito pode entrar no ferimento gerado pela picada. Outros parasitos reproduzem-se no intestino do vetor e migram para as glândulas salivares, podendo ser diretamente injetados no novo hospedeiro via picada. Alguns protozoários e helmintos parasitos utilizam o vetor como hospedeiro para o desenvolvimento de determinados estágios de seu ciclo de vida.

A **Tabela 14.3** lista alguns vetores artrópodes importantes e as doenças que eles transmitem.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os portadores são importantes reservatórios de infecção? **14-12**
- Como as zoonoses são transmitidas aos seres humanos? **14-13**
- Dê um exemplo de transmissão por contato, transmissão por veículo, transmissão mecânica e transmissão biológica. **14-14**

(a) Água

(b) Alimento

(c) Ar

Figura 14.7 Transmissão por veículos.

P Como a transmissão por veículo difere da transmissão por contato?

Figura 14.8 Transmissão mecânica.

P Como a transmissão mecânica e a transmissão biológica por vetores se diferem?

Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACSs)

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **14-15** Definir *infecções associadas aos cuidados de saúde* e explicar a sua importância.
- **14-16** Definir *hospedeiro comprometido.*
- **14-17** Listar diversos métodos de transmissão de doenças em hospitais.
- **14-18** Explicar como as infecções associadas aos cuidados de saúde podem ser prevenidas.

As **infecções associadas aos cuidados de saúde** (**IACSs**) são infecções adquiridas por pacientes que estão sob tratamento, em detrimento de outras condições, em unidades de cuidados da saúde, como asilos, hospitais, centros cirúrgicos sem internação, ambulatórios ou em um ambiente caseiro de cuidados da saúde. Tradicionalmente, estas infecções foram chamadas de **infecções nosocomiais** (*nosocomial* é a palavra em latim para hospitalar).

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estima que em um determinado dia, cerca de 1 em cada 25 pacientes hospitalares adquire pelo menos uma IACS. O trabalho de pioneiros em técnicas assépticas, como Lister e Semmelweis (Capítulo 1, p. 9), diminuiu consideravelmente a taxa de ocorrência de IACSs. No entanto, apesar dos avanços modernos nas técnicas de esterilização e no uso de materiais descartáveis, a taxa de IACSs aumentou 36% durante os últimos 20 anos. Nos Estados Unidos, cerca de 2 milhões de pessoas contraem IACSs por ano, e cerca de 20 mil morrem como consequência da infecção. As IACSs representam a oitava causa principal de morte nos Estados Unidos (as três primeiras são as doenças cardíacas, câncer e acidentes vasculares cerebrais).

As IACSs resultam da interação de diversos fatores: (1) a existência de microrganismos nos ambientes hospitalares, (2) a presença de hospedeiros em condições comprometidas (ou enfraquecidos) e (3) a cadeia de transmissão no hospital. A **Figura 14.9** ilustra que a presença de qualquer um desses fatores isoladamente, em geral, não é suficiente para causar uma infecção; é a interação de todos esses três fatores que representa um risco significativo de ocorrência de IACSs.

Microrganismos no hospital

Embora muitos esforços sejam feitos para destruir ou impedir o crescimento de microrganismos em hospitais, o ambiente hospitalar é um reservatório importante de uma variedade de patógenos. Uma razão é o fato de que determinados microrganismos da microbiota normal do corpo humano são oportunistas e representam um risco particularmente grande para pacientes

Tabela 14.3 Vetores artrópodes importantes e as doenças que eles transmitem

Doença	Agente causador	Vetor artrópode	Capítulo de referência
Malária	*Plasmodium* spp. (protozoário)	*Anopheles* (mosquito)	23
Tripanossomíase africana	*Trypanosoma brucei gambiense* e *T. b. rhodesiense* (protozoário)	*Glossina* (mosca tsé-tsé)	22
Doença de Chagas	*T. cruzi* (protozoário)	*Triatoma* (barbeiro)	23
Febre amarela	*Alphavirus* (vírus da febre amarela)	*Aedes* (mosquito)	23
Dengue	*Alphavirus* (vírus da dengue)	*A. aegypti* (mosquito)	23
Encefalite transmissível por artrópodes	*Alphavirus* (vírus da encefalite)	*Culex* (mosquito)	22
Erliquiose	*Ehrlichia* spp.	*Ixodes* spp. (carrapato)	23
Tifo epidêmico	*Rickettsia prowazekii*	*Pediculus humanus* (piolho)	23
Tifo murino endêmico	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopsis* (pulga de rato)	23
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*R. ricketsii*	*Dermacentor andersoni* e outras espécies (carrapato)	23
Peste	*Yersinia pestis*	*X. cheopsis* (pulga de rato)	23
Febre intermitente	*Borrelia* spp.	*Ornithodorus* spp. (carrapato mole)	23
Doença de Lyme	*B. burgdorferi*	*Ixodes* spp. (carrapato)	23

Figura 14.9 Infecções associadas aos cuidados da saúde.

P Em quais ambientes as IACSs podem ocorrer?

Caso clínico

Jamil liga para o seu médico para discutir os sintomas e marca uma consulta para a tarde daquele dia. Sua mulher, Charlene, leva Jamil até a consulta; ele não se sente seguro em dirigir para distâncias mais longas neste estado. Inicialmente, o médico de Jamil acredita que ele esteja com gastrenterite por norovírus, contudo os sintomas já teriam cessado a esta altura. Ele solicita a coleta de uma amostra de fezes, que será enviada ao laboratório local para cultura. Os resultados retornaram positivos para *C. difficile*.

Onde Jamil pode ter contraído *C. difficile*?

390 403 405 407 412

internados. De fato, a maioria dos micróbios que causam IACSs não provocam doenças em indivíduos saudáveis, sendo patogênicos apenas para aquelas pessoas cujas defesas foram enfraquecidas pela doença ou por terapia (ver quadros nas pp. 193 e 411).

Nas décadas de 1940 e 1950, a maioria das IACSs eram causadas por micróbios gram-positivos. Em um determinado momento, a bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus* foi a principal causa de IACSs. Na década de 1970, bastonetes gram-negativos, como *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, tornaram-se as causas mais comuns de IACSs. Em seguida, durante a década de 1980, bactérias gram-positivas resistentes a antibióticos, *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase-negativos (ver p. 422) e os *Enterococcus* spp., emergiram como patógenos associados aos cuidados da saúde. Na década de 1990, essas bactérias gram-positivas representaram 34% das infecções nosocomiais, ao passo que quatro espécies de bactérias gram-negativas representaram 32% dessas infecções. Em 2000, a principal preocupação foi com relação à resistência a antibióticos nas IACSs. *Clostridium difficile* é atualmente a principal causa de IACSs. Nos últimos anos, métodos de prevenção aprimorados levaram a uma diminuição na incidência total de IACSs. Os principais microrganismos envolvidos ns IACSs estão resumidos na **Tabela 14.4**.

Além de serem oportunistas, alguns microrganismos presentes em hospitais se tornam resistentes aos fármacos antimicrobianos, comumente utilizados nesses ambientes. *P. aeruginosa* e outras bactérias gram-negativas semelhantes, por exemplo, tornaram-se difíceis de serem controladas com antibióticos, devido à presença de fatores R, que transportam genes que determinam a resistência aos antibióticos (ver Capítulo 8, p. 231). À medida que esses fatores R se recombinam, novos e múltiplos fatores de resistência são produzidos. Essas linhagens bacterianas passam a fazer parte da microbiota dos pacientes internados e dos profissionais que trabalham nos hospitais, e ficam progressivamente mais resistentes à antibioticoterapia. Dessa forma, as pessoas tornam-se parte do reservatório (e da cadeia de transmissão) de linhagens bacterianas resistentes a antibióticos. Normalmente, se a resistência do hospedeiro é alta, as novas linhagens bacterianas não chegam a representar um problema. No entanto, se doenças, cirurgias ou traumas já enfraqueceram as defesas do hospedeiro, as infecções secundárias podem ser de difícil tratamento.

Tabela 14.4 Microrganismos envolvidos em infecções associadas aos cuidados da saúde

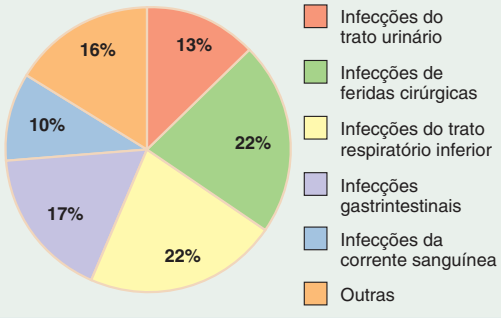
Microrganismo	Tipo mais comum de infecção	Percentual de infecções totais	Percentual de resistência a antibióticos
Estafilococos coagulase-negativos	Corrente sanguínea	11%	Não documentado
Staphylococcus aureus	Ferida cirúrgica	16%	55%
Clostridium difficile	Diarreia após cirurgia abdominal	15%	Não documentado
Enterococcus spp.	Corrente sanguínea	14%	83%
Candida spp. (fungo)	Infecções do trato urinário	9%	Não documentado
Escherichia coli	Infecções do trato urinário (causa mais comum)	12%	20%
Pseudomonas aeruginosa	Infecções do trato urinário e pneumonia	8%	10%
Klebsiella pneumoniae	Todos os sítios	8%	29%
Enterobacter spp.	Todos os sítios	5%	38%
Acinetobacter baumannii	Todos os sítios	2%	68%

Fonte: CDC, Healthcare-associated infections (infecções associadas aos cuidados da saúde).

Tabela 14.5 Principais tipos de infecções associadas aos cuidados da saúde

Tipo de infecção	Comentário
Infecções do trato urinário	Responsáveis por cerca de 13% de todas as IACSs. Em geral, relacionada ao uso de cateteres urinários.
Infecções de feridas cirúrgicas (cutâneas e subcutâneas)	Entre as IACSs mais comuns (22%).
Infecções do trato respiratório inferior	As pneumonias associadas aos cuidados da saúde são responsáveis por cerca de 22% das IACSs e apresentam altas taxas de mortalidade (13 a 55%). A maioria das pneumonias está relacionada ao uso de aparelhos respiratórios, que auxiliam a respiração ou administram medicamentos.
Bacteremia, causada principalmente pelo uso de cateteres intravenosos	As bacteremias são responsáveis por cerca de 10% das IACSs. O uso de cateteres intravenosos está associado ao desenvolvimento de IACSs da corrente sanguínea, principalmente infecções bacterianas e fúngicas.
Infecções gastrintestinais	Responsáveis por 17% de todas as IACSs. *Clostridium difficile* está associado a 12% dessas infecções.

Fonte: dados do CDC. Healthcare-associated infections (infecções associadas aos cuidados da saúde). 2014.



Hospedeiro comprometido

Um **hospedeiro comprometido** é aquele cuja resistência a infecções está reduzida devido a doenças, terapia farmacológica ou queimaduras. Duas condições importantes podem comprometer o hospedeiro: a ruptura da pele ou das membranas mucosas e um sistema imune suprimido.

Enquanto a pele e as membranas mucosas estão intactas, elas fornecem uma barreira física formidável contra a maioria dos patógenos. Queimaduras, feridas cirúrgicas, traumas (como ferimentos acidentais), injeções, procedimentos diagnósticos invasivos, respiradores, terapia intravenosa e cateteres urinários (usados para drenar a urina) são fatores que podem romper a primeira linha de defesa do organismo e tornar a pessoa mais suscetível a doenças em hospitais. Pacientes com queimaduras são particularmente suscetíveis a infecções nosocomiais, pois a sua pele não é mais uma barreira efetiva contra os microrganismos.

O risco de infecções também está relacionado a outros procedimentos invasivos, como a administração de anestesia, que pode alterar a respiração e causar pneumonia, e a traqueostomia, na qual uma incisão é feita na traqueia para auxiliar a respiração. Pacientes que requerem procedimentos invasivos normalmente apresentam alguma doença mais grave, o que pode aumentar ainda mais a suscetibilidade a infecções. Aparelhos invasivos podem servir como uma via para a entrada de microrganismos do ambiente no corpo; eles também ajudam a transferir micróbios de uma parte do corpo para outra. Os patógenos também podem se proliferar nos próprios aparelhos utilizados em procedimentos invasivos (ver Figura 1.9, página 16).

Em indivíduos saudáveis, os leucócitos denominados células T (linfócitos T) promovem resistência a infecções, destruindo diretamente os patógenos, mobilizando fagócitos e outros linfócitos e secretando substâncias químicas que matam os patógenos. Os leucócitos chamados de células B (linfócitos B), que se desenvolvem em células produtoras de anticorpos, também protegem contra infecções. Os anticorpos fornecem imunidade por ações como neutralização de toxinas, inibição da ligação de patógenos às células do hospedeiro e auxílio na lise de patógenos. Fármacos, terapias radioativas, uso de esteroides, queimaduras, diabetes, leucemia, doenças renais, estresse e desnutrição são fatores que podem afetar adversamente a ação das células T e B e comprometer o hospedeiro. Além disso, o vírus da Aids destrói determinados tipos de células T.

Um resumo dos principais tipos de IACSs é apresentado na **Tabela 14.5**.

Cadeia de transmissão

Tendo em vista a variedade de patógenos (e patógenos potenciais) que existem nas unidades de cuidados da saúde e o estado comprometido do hospedeiro, as vias de transmissão de doenças são uma preocupação constante. As principais vias de transmissão das infecções nosocomiais são: (1) o contato direto dos profissionais da saúde com o paciente ou de um paciente com outro e (2) o contato indireto através de fômites ou aos sistemas de ventilação do hospital (transmissão aérea).

Como os profissionais da saúde estão em contato direto com os pacientes, eles frequentemente podem transmitir doenças. Um médico ou enfermeiro, por exemplo, pode transmitir micróbios para um paciente ao trocar um curativo, ou um funcionário da cozinha portador de *Salmonella* pode contaminar os alimentos oferecidos aos indivíduos internados.

Determinadas áreas das unidades de saúde são reservadas para cuidados especializados; estas incluem unidades de queimados, hemodiálise, recuperação, tratamento intensivo e oncologia. Infelizmente, essas unidades também agrupam os pacientes, for-

necendo, assim, ambientes propícios para a disseminação epidêmica de infecções nosocomiais de um paciente para o outro.

Muitos procedimentos diagnósticos e terapêuticos em hospitais promovem a transmissão de infecções por fômites. O cateter urinário, utilizado para a drenagem da urina da bexiga, atua como um fômite em muitas IACSs. Os cateteres intravenosos, que atravessam a pele e alcançam as veias para a administração de fluidos, nutrientes ou medicamentos, também podem transmitir IACSs. Os aparelhos respiratórios podem introduzir fluidos contaminados nos pulmões. As agulhas podem introduzir patógenos em músculos ou no sangue, e as bandagens cirúrgicas podem se tornar contaminadas e promover doenças (ver p. 411).

Controle das infecções associadas aos cuidados de saúde

As medidas de controle para a prevenção de infecções nosocomiais variam de uma instituição para outra, mas certos procedimentos em geral são implementados. É importante reduzir o número de patógenos a que os pacientes estão expostos, utilizando técnicas assépticas, manuseando os materiais contaminados com cuidado, promovendo a lavagem frequente e cuidadosa das mãos, educando os membros da equipe sobre as medidas básicas de controle de infecção e utilizando salas de isolamento e enfermarias.

De acordo com o CDC, lavar as mãos é o meio mais eficiente de prevenir a disseminação de infecções. Entretanto, o CDC relata que a adesão dos profissionais da saúde aos procedimentos recomendados para a lavagem das mãos tem sido pequena. Em média, esses profissionais lavam as mãos em apenas 40% das vezes antes de interagir com os pacientes.

Além da lavagem das mãos, as banheiras utilizadas para o banho dos pacientes devem ser desinfetadas entre os usos, de forma que as bactérias de um paciente não contaminem o próximo. Respiradores e umidificadores fornecem um ambiente apropriado ao crescimento de algumas bactérias e um meio para a sua transmissão aérea. Essas fontes de IACSs devem ser mantidas extremamente limpas e desinfetadas, e os materiais utilizados em curativos e em intubações (inserção de tubos em órgãos, como a traqueia) devem ser descartáveis ou esterilizados antes do uso. As embalagens usadas para manter as condições de esterilidade devem ser removidas assepticamente. Os médicos podem ajudar a melhorar a resistência dos pacientes às infecções prescrevendo antibióticos somente quando necessário, evitando procedimentos invasivos sempre que possível e minimizando o uso de fármacos imunossupressores.

Hospitais confiáveis devem ter uma comissão de controle de infecções. A maioria dos hospitais tem pelo menos um enfermeiro ou epidemiologista (profissional que estuda as doenças em uma população) especializado no controle de infecções hospitalares. O papel desses profissionais é identificar as fontes de problemas, como linhagens de bactérias resistentes a antibióticos e técnicas inapropriadas de esterilização. Devem realizar exames periódicos dos equipamentos hospitalares e determinar a extensão das contaminações microbianas. Amostras de tubos, cateteres, reservatórios de respiradores e de outros equipamentos devem ser coletadas e analisadas.

Caso clínico

A bactéria *C. difficile* está envolvida em 15 a 25% de todas as infecções associadas aos cuidados da saúde (infecções nosocomiais) e em cerca da metade de todos os casos de diarreia. Foi identificada pela primeira vez em 1935, como parte da microbiota intestinal normal. A bactéria *C. difficile* foi associada a quadros de diarreia em 1977. A infecção pode variar de uma colonização assintomática dos pacientes à diarreia ou à colite. A mortalidade em pacientes idosos é de 10 a 20%. Após se certificar de que Jamil não está sob tratamento antibiótico prévio, seu médico prescreve o antibiótico metronidazol para tratar a bactéria *C. difficile*.

Por que o médico de Jamil se certifica de que o seu paciente não está sob uso prévio de antibióticos antes de prescrever um tratamento para a infecção por *C. difficile*? (*Dica*: ver p. 391.)

390 403 405 407 412

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais fatores interagem para a ocorrência de uma infecção nosocomial? **14-15**
- O que é um hospedeiro comprometido? **14-16**
- Como as infecções nosocomiais são principalmente transmitidas e como podem ser prevenidas? **14-17**, **14-18**

Doenças infecciosas emergentes

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

14-19 Listar várias razões prováveis para a emergência de doenças infecciosas e apresentar um exemplo para cada razão.

As **doenças infecciosas emergentes** (**DIE**) são aquelas doenças novas ou que estão passando por mudanças, que apresentaram aumento na incidência em um passado recente ou potencial de aumento no futuro próximo (ver Capítulo 1). Uma doença emergente pode ser causada por vírus, bactérias, fungos, protozoários ou helmintos. Cerca de 75% das doenças infecciosas emergentes são zoonóticas, têm principalmente origem viral e são suscetíveis à transmissão por vetores. Diversos critérios são utilizados para a identificação de uma DIE. Por exemplo, algumas doenças apresentam sintomas que são claramente distintos de qualquer outra doença. Algumas são reconhecidas em razão do aprimoramento dos métodos de diagnóstico, que permitem a identificação de um novo patógeno. Outras são identificadas quando uma doença local se torna disseminada, uma doença rara torna-se comum, uma doença leve torna-se mais grave ou quando o aumento na expectativa de vida dos hospedeiros permite que doenças de curso lento se manifestem. Exemplos

ASM: o impacto humano sobre o meio ambiente influencia a evolução dos microrganismos (p. ex., doenças emergentes e seleção de resistência a antibióticos).

Tabela 14.6 Doenças infecciosas emergentes

Microrganismo	Ano de emergência	Doença causada	Capítulo de referência
BACTÉRIAS			
Clostridium difficile	2004	Diarreia, colite e necrose hemorrágica	25
Bordetella pertussis	2000	Coqueluche	24
Mycobacterium ulcerans	1998	Úlcera de Buruli	21
Staphylococcus aureus resistente à meticilina	1997	Bacteremia, pneumonia	20
Staphylococcus aureus resistente à vancomicina	1996	Bacteremia, pneumonia	20
Streptococcus pneumoniae	1995	Pneumonia resistente a antibióticos	24
Streptococcus pyogenes	1995	Síndrome do choque tóxico estreptocócico	21
Corynebacterium diphtheriae	1994	Difteria epidêmica, leste da Europa	24
Vibrio cholerae O139	1992	Novo sorovar da cólera, Ásia	25
Enterococos resistentes à vancomicina	1988	Infecções do trato urinário, bacteremia, endocardites	26, 23
Bartonella henselae	1983	Doença da arranhadura do gato	23
Escherichia coli O157:H7	1982	Diarreia hemorrágica	25
FUNGOS			
Coccidioides immitis	1993	Coccidioidomicose	24
Pneumocystis jirovecii	1981	Pneumonia em pacientes imunocomprometidos	24
PROTOZOÁRIOS			
Trypanosoma cruzi	2007	Doença de Chagas nos Estados Unidos	23
Cyclospora cayetanensis	1993	Diarreia severa e síndrome debilitante	25
HELMINTOS			
Baylisascaris procyonis	2001	Bailisascaríase, em seres humanos	
VÍRUS			
Vírus Chikungunya	2013	Febre Chikungunya, Américas	23
Síndrome respiratória do Oriente Médio por Coronavírus (MERS-CoV, de *Middle East respiratory syndrome coronavirus*)	2013	Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, de *Middle East respiratory syndrome*)	24
Coronavírus associado ao SARS	2002	Síndrome respiratória aguda severa (SARS, de *severe acute respiratory syndrome*)	24
Vírus Ebola	2014, 2002, 1995, 1975	Febre hemorrágica Ebola	23
Vírus do Oeste do Nilo	1999	Encefalite do Oeste do Nilo	22
Vírus Nipah	1998	Encefalite, Malásia	22
Vírus *influenza* A	1997, 2009	Gripe aviária (H5N1), gripe suína (H1N1)	24
Vírus Hendra	1994	Sintomas semelhantes a encefalites, Austrália	24
Hantavírus	1993	Síndrome pulmonar por hantavírus	23
Febre hemorrágica venezuelana	1991	Febre hemorrágica, América do Sul	23
Vírus da hepatite C	1989	Hepatite	25
Vírus da varíola dos macacos (*Monkeypox virus*)	1985	Doença semelhante à varíola	21
Vírus da dengue	1984	Dengue	23
HIV	1983	Aids	19
PRÍONS			
Agente da encefalopatia espongiforme bovina	1996	Doença da vaca louca, Grã-Bretanha	22

de doenças infecciosas emergentes são listados na **Tabela 14.6** e descritos nos quadros dos Capítulos 8 e 13 (pp. 215 e 364).

Uma série de fatores contribui para o surgimento de uma nova doença infecciosa:

- Novas linhagens, como a *E. coli* O157:H7 e a *influenza* aviária (H5N1), podem resultar da recombinação genética entre organismos.
- Um novo sorovar, como *Vibrio cholerae* O139, pode resultar de alterações de microrganismos existentes ou de sua evolução.
- O uso indiscriminado e, muitas vezes, injustificado, de antibióticos e pesticidas estimula o crescimento de populações de micróbios resistentes, bem como de insetos (mosquitos e piolhos) e carrapatos que os carreiam.
- O aquecimento global e as alterações nos padrões climáticos podem aumentar a distribuição e a sobrevivência de reservatórios e vetores, resultando na emergência e na disseminação de doenças, como a malária e a síndrome pulmonar por hantavírus.
- Doenças conhecidas, como a febre chikungunya, a dengue e a encefalite do Oeste do Nilo, podem disseminar-se para novas regiões geográficas pelos meios de transporte modernos. Essa possibilidade era menor há 100 anos, quando as viagens duravam tanto tempo que os viajantes infectados morriam ou se recuperavam antes do fim do percurso.
- As infecções previamente desconhecidas podem surgir em indivíduos vivendo ou trabalhando em uma região que esteja sofrendo mudanças ecológicas produzidas por eventos como desastres naturais, construções, guerras e expansão das áreas habitadas. Na Califórnia, por exemplo, a incidência de coccidioidomicoses aumentou dez vezes após o terremoto de Northridge, em 1994. Hoje em dia, cortadores de árvores das florestas da América do Sul estão contraindo a febre hemorrágica venezuelana.
- Até mesmo as medidas de controle animal podem afetar a incidência de uma doença. O aumento na ocorrência da doença de Lyme nos últimos anos pode ter origem no aumento das populações de cervos, o que, por sua vez, é resultado da diminuição do número de seus predadores.
- As falhas em medidas de saúde pública podem estar contribuindo para a emergência de infecções previamente controladas. A falha na administração de vacinas de reforço em adultos, por exemplo, levou a uma epidemia de difteria nas repúblicas recém-independentes da antiga União Soviética, na década de 1990.

O CDC, os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH, de National Institutes of Health), e a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveram planos para tratar das questões relacionadas às DIEs. Suas prioridades incluem:

1. Detectar, investigar imediatamente e monitorar os patógenos infecciosos emergentes, as doenças que eles causam e os fatores que influenciam seu surgimento.
2. Expandir pesquisas básicas e aplicadas relativas a fatores ecológicos e ambientais, mudanças e adaptações microbianas e interações com o hospedeiro que possam influenciar as DIEs.
3. Reforçar a comunicação de informações de saúde pública e iniciar a implementação imediata de estratégias de prevenção relacionadas às DIEs.
4. Estabelecer planos para monitorar e controlar as DIEs em todo o mundo.

Devido à importância das doenças infecciosas emergentes para a comunidade científica, o CDC publica mensalmente uma revista especializada, chamada de *Emerging Infectious Diseases*.

Caso clínico

Os antibióticos podem destruir as bactérias concorrentes da microbiota normal, permitindo, assim, o crescimento de *C. difficile*. Quando o médico de Jamil desvenda a causa de sua diarreia, ele verifica com o hospital se algum outro paciente desenvolveu diarreia e colite por *C. difficile*. Ele descobre que outros 20 pacientes também estão infectados pela bactéria. O departamento de saúde local realiza um estudo epidemiológico do surto e libera o seguinte relatório:

Taxa de infecção dos pacientes	
Quarto simples	7%
Quarto duplo	17%
Quarto triplo	26%

Taxa de isolamento de *C. difficile* em diferentes ambientes	
Armação da cama	10%
Cômoda	1%
Soalho	18%
Campainha de chamada de enfermeiros	6%
Vaso sanitário	3%

Presença de *C. difficile* nas mãos dos profissionais do hospital, após o contato com pacientes que apresentaram cultura positiva para a bactéria	
Usando luvas	0%
Não usando luvas	59%
Apresentando infecção por *C. difficile* antes do contato com os pacientes	3%
Lavando as mãos com sabão não desinfetante	40%
Lavando as mãos com sabão desinfetante	3%
Não lavando as mãos	20%

Qual o modo de transmissão mais provável, e como a transmissão pode ser prevenida?

390 403 405 407 412

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Apresente vários exemplos de doenças infecciosas emergentes. **14-19**

Epidemiologia

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

14-20 Definir *epidemiologia* e descrever três tipos de investigações epidemiológicas.

14-21 Identificar a função do CDC.

14-22 Definir os termos seguintes: *morbidade, mortalidade* e *doenças infecciosas notificáveis.*

No mundo atual, superpopuloso e com regiões de alta densidade demográfica, em que as viagens frequentes e a produção e distribuição em massa de alimentos e outros produtos fazem parte do cotidiano, as doenças podem disseminar-se rapidamente. Uma fonte de água ou alimentos contaminados, por exemplo, pode afetar milhares de pessoas de forma rápida. A identificação do agente causador de uma doença é essencial para o seu tratamento e controle efetivo. Também é importante compreender o modo de transmissão e distribuição geográfica da doença. A ciência que estuda quando e onde as doenças ocorrem, e como elas são transmissíveis nas populações é chamada de **epidemiologia**.

A epidemiologia moderna começou em meados da década de 1800 com três investigações, hoje famosas. John Snow, médico inglês, conduziu uma série de investigações relacionadas a surtos de cólera em Londres. À medida que a epidemia de cólera de 1848 a 1849 seguia descontrolada, Snow analisou os registros de óbitos atribuídos ao cólera, coletando informações sobre as vítimas e entrevistando os sobreviventes que viviam nos bairros afetados. Usando toda a informação que compilou, Snow preparou um mapa mostrando que a maioria dos indivíduos que morreram de cólera beberam ou utilizaram água proveniente de uma bomba localizada na rua Broad; aqueles que usaram água de outras bombas (ou beberam cerveja, como os funcionários de uma cervejaria próxima) não contraíram a doença. Concluiu que a água contaminada da rua Broad era a fonte da epidemia. Quando a bomba foi desativada e as pessoas não tiveram mais acesso à água dessa localidade, o número de casos de cólera diminuiu significativamente.

Entre 1846 e 1848, Ignaz Semmelweis registrou meticulosamente o número de nascimentos e os casos de morte materna no Hospital Geral de Viena. A Primeira Clínica Obstétrica havia se tornado motivo de comentários por toda Viena, em razão da taxa de mortes devido à sepse puerperal, que afetava 13 a 18% das mães, quatro vezes mais que a Segunda Clínica Obstétrica. A sepse puerperal (febre do parto) é uma infecção nosocomial que se inicia no útero como resultado de parto ou aborto. Ela costuma ser causada por *Streptococcus pyogenes.* A infecção espalha-se pela cavidade abdominal (peritonite) e, em muitos casos, transforma-se em septicemia (proliferação de micróbios no sangue). Mulheres ricas não iam à clínica, e as mulheres pobres achavam que teriam uma melhor chance de sobrevivência se fizessem o parto em outro lugar antes de irem ao hospital. Observando os dados, Semmelweis identificou um fator comum entre as mulheres ricas e pobres que haviam dado à luz antes de irem à clínica: elas haviam sido examinadas por estudantes de medicina, que passavam as manhãs dissecando cadáveres. Em maio de 1847, ele ordenou que todos os estudantes de medicina lavassem as mãos com hipoclorito de cálcio antes de entrarem na sala de parto. A partir dessa iniciativa, a taxa de mortalidade diminuiu para menos de 2%.

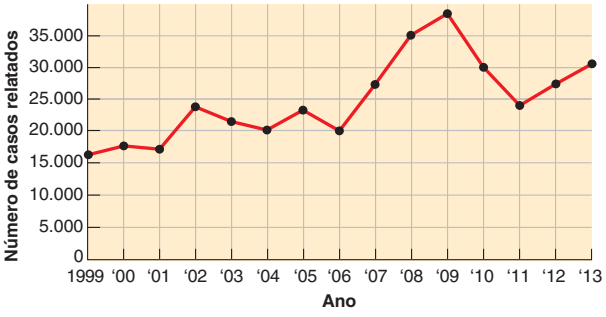
Florence Nightingale registrou as estatísticas de tifo epidêmico entre as populações inglesas de civis e militares. Em 1858, ela publicou um relatório de mais de mil páginas usando comparações estatísticas para demonstrar que doenças, alimentação inapropriada e condições sanitárias inadequadas estavam matando os soldados. Seu trabalho resultou em reformas no Exército Britânico e em sua admissão na Sociedade de Estatística, sendo a primeira mulher a fazer parte da instituição.

Essas três análises cuidadosas de onde e quando uma doença ocorreu e como ela foi transmitida dentro de uma população constituíram uma nova abordagem para a pesquisa médica e demonstraram a importância da epidemiologia. Os trabalhos de Snow, Semmelweis e Nightingale resultaram em mudanças que reduziram a incidência de doenças, ainda que o conhecimento sobre as causas das doenças infecciosas fosse limitado. A maioria dos médicos acreditava que os sintomas que eles observavam eram a causa da doença, e não seu resultado. O trabalho de Koch e a teoria dos germes para explicar a origem das doenças demorariam ainda 30 anos para serem desenvolvidos.

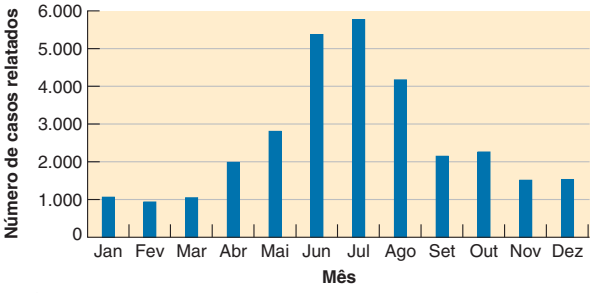
Um epidemiologista não apenas determina a etiologia de uma doença, mas também identifica outros fatores possivelmente importantes e padrões associados às pessoas afetadas. Uma parte importante do trabalho do epidemiologista consiste em organizar e analisar dados como idade, sexo, ocupação, hábitos pessoais, nível socioeconômico, histórico de imunizações, presença de outras doenças e história comum dos indivíduos afetados (como consumir o mesmo alimento ou visitar o mesmo consultório médico). O conhecimento do local em que um hospedeiro suscetível entrou em contato com o agente da infecção também é importante para a prevenção de surtos futuros. Além disso, o epidemiologista considera o período de ocorrência da doença, seja ele sazonal (para indicar se a doença é prevalente durante uma estação específica) ou anual (para indicar os efeitos da imunização ou uma doença emergente ou reemergente).

Um epidemiologista também se preocupa com os vários métodos de controle de uma doença. As estratégias para o controle de doenças incluem o uso de fármacos (quimioterapia) e vacinas (imunização). Outros métodos incluem controle de reservatórios humanos, animais ou inanimados, tratamento da água, escoamento apropriado de esgotos (no caso de doenças entéricas), acondicionamento frio, pasteurização, inspeção de alimentos, cozimento adequado (no caso de doenças transmissíveis por alimentos), nutrição adequada para favorecer o fortalecimento das defesas do hospedeiro, mudanças nos hábitos pessoais e triagem de sangue para transfusões e de órgãos para transplantes.

A **Figura 14.10** apresenta gráficos que indicam a incidência de determinadas doenças. Esses gráficos fornecem informações que indicam se a doença é esporádica ou epidêmica e, no caso de ser epidêmica, como ela pode ter sido disseminada. Estabelecendo-se a frequência de uma doença em uma população e identificando os fatores responsáveis por sua transmissão, um epidemiologista pode fornecer aos médicos informações importantes para se determinar o prognóstico e o tratamento de uma doença. Os epidemiologistas também avaliam a eficiência do controle de uma doença em uma comunidade – por um programa de vacinação, por exemplo. Por fim, os epidemiologistas podem fornecer dados que auxiliam a avaliação e o planejamento de ações de cuidados de saúde em uma comunidade.



(a) Casos de doença de Lyme, 1999 a 2013



(b) Casos de doença de Lyme por mês, 2012

(c) Casos relatados de tuberculose, 1940 a 2013

Figura 14.10 Gráficos epidemiológicos. (a) Casos de doença de Lyme, demonstrando a ocorrência anual da doença durante o período analisado. **(b)** Uma perspectiva diferente da doença de Lyme que permite aos epidemiologistas delinearem algumas conclusões acerca da epidemiologia da doença. Esse gráfico registra o número de casos a cada 100 mil indivíduos, em vez do número total de casos. **(c)** Esse gráfico da incidência de tuberculose mostra o rápido decréscimo da taxa de infecção de 1948 a 1957.

Fonte: dados do CDC.

P O que o gráfico (b) indica em relação à transmissão da doença da Lyme? O que você pode concluir a partir do gráfico (c)?

Os epidemiologistas usam três tipos básicos de investigação ao analisar a ocorrência de uma doença: descritiva, analítica e experimental.

Epidemiologia descritiva

A **epidemiologia descritiva** envolve a coleta de todos os dados que descrevem a ocorrência de uma doença em estudo. Informações relevantes normalmente incluem dados sobre os indivíduos afetados, assim como o local e o período no qual a doença ocorreu. A pesquisa de Snow sobre a causa do surto de cólera em Londres é um exemplo de epidemiologia descritiva.

Esses estudos normalmente são *retrospectivos* (analisam o período de pregresso, após o episódio ter se encerrado). Em outras palavras, o epidemiologista busca no passado a causa e a origem da doença (ver quadros nos Capítulos 21 a 26). A busca da causa da síndrome do choque tóxico é um exemplo de um estudo retrospectivo relativamente recente. Na fase inicial de um estudo epidemiológico, as análises retrospectivas são mais comuns do que as análises *prospectivas* (que analisam o período futuro), em que o epidemiologista escolhe estudar um grupo de pessoas que estão livres de uma determinada doença. As doenças seguintes que venham a se manifestar neste grupo são, então, registradas por um dado período. Estudos prospectivos foram usados para os testes da vacina Salk, contra pólio, em 1954 e 1955.

Epidemiologia analítica

A **epidemiologia analítica** estuda uma doença em particular para determinar sua causa mais provável. Esse estudo pode ser feito de duas formas. No *método de caso-controle*, o epidemiologista procura fatores que possam ter precedido a doença. Um grupo de pessoas que têm a doença é comparado a um grupo de pessoas livres da doença. Por exemplo, um grupo com meningite e um sem a doença são pareados por sexo, idade, condição socioeconômica e localização. As estatísticas são comparadas para determinar quais dos possíveis fatores – genéticos, ambientais, nutricionais e assim por diante – podem ser responsáveis pela meningite. O trabalho de Nightingale é um exemplo de epidemiologia analítica, no qual ela comparou a doença em soldados e civis. Pelo *método de coortes*, o epidemiologista estuda duas populações: uma que teve contato com o agente causador da doença e outra que não teve contato (os dois grupos são chamados de *coorte*). Por exemplo, a comparação de um grupo composto por pessoas que receberam transfusões sanguíneas e outro de pessoas que não receberam pode revelar uma associação entre a transfusão de sangue e a incidência do vírus da hepatite B.

Epidemiologia experimental

A **epidemiologia experimental** inicia com uma hipótese sobre uma determinada doença; experimentos para testar a hipótese são, então, conduzidos com um grupo de pessoas. Uma dessas hipóteses poderia ser a eficiência atribuída a um fármaco. Um grupo de indivíduos infectados é selecionado e dividido aleatoriamente, de forma que alguns recebam o fármaco e outros recebam um *placebo*, substância que não tem efeito. Se todos os fatores forem constantes para os dois grupos, e se as pessoas que receberam o fármacose recuperarem mais rapidamente que aquelas que receberam o placebo, conclui-se que o fármaco foi o fator experimental (variável) responsável pela diferença entre os grupos.

Notificação de casos

Observamos anteriormente, neste capítulo, que o estabelecimento da cadeia de transmissão de uma doença é muito importante. Uma vez conhecida, a cadeia pode ser interrompida para diminuir ou interromper a disseminação da doença.

Um método efetivo de estabelecer a cadeia de transmissão é a *notificação de casos*, procedimento que exige que os profis-

Doenças de notificação obrigatória nos Estados Unidos, 2013		
Antraz	Febre maculosa das Montanhas Rochosas	Salmonelose
Babesiose	Febre Q	Sarampo
Botulismo	Febre tifoide	Shigelose
Brucelose	Giardíase	Sífilis
Cancroide	Gonorreia	Síndrome do choque tóxico (estreptocócico e não estreptocócico)
Caxumba	*Haemophilus influenzae*, doença invasiva	Síndrome hemolítico-urêmica, pós-diarreica
Ciclosporíase	Hepatites A, B e C	Síndrome pulmonar por hantavírus
Coccidioidomicose	Infecção por *Chlamydia trachomatis*	Síndrome respiratória aguda severa associada a coronavírus
Cólera	Infecção por HIV	*Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA, de *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*)
Coqueluche	Infecções pelo vírus da dengue	*Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA, de *vancomycin-resistant Staphylococcus aureus*)
Criptosporidiose	Infecções por novas variantes do vírus *influenza* A	Tétano
Difteria	Legionelose	Triquinelose
Doença de Hansen (hanseníase)	Listeriose	Tuberculose
Doença de Lyme	Malária	Tularemia
Doença meningocócica	Mortalidade pediátrica associada à gripe (*influenza*)	Varicela
Doença pneumocócica invasiva	Peste	Varíola
Doenças arbovirais: neuroinvasivas, não neuroinvasivas	Poliomielite	Vibriose
E. coli produtora de toxina Shiga	Psitacose	
Erliquiose e anaplasmose	Raiva, animal ou humana	
Febre amarela	Rubéola	
Febre hemorrágica viral		

Figura 14.11 **Doenças de notificação obrigatória nos Estados Unidos, 2013.**

P O que se entende por *doença infecciosa notificável*?

sionais de saúde relatem a ocorrência de doenças específicas às autoridades de saúde locais, estaduais ou nacionais. Exemplos dessas doenças incluem a Aids, o sarampo, a gonorreia, o tétano e a febre tifoide. A notificação de casos fornece aos epidemiologistas uma ideia aproximada da incidência e da prevalência de uma doença. Essa informação auxilia as autoridades a decidir se é pertinente ou não investigar determinada doença.

A notificação de casos forneceu aos epidemiologistas dados valiosos sobre a origem e a disseminação da Aids. De fato, uma das primeiras indicações sobre a Aids veio de relatos de homens jovens que apresentavam sarcoma de Kaposi, patologia conhecida anteriormente como doença de idosos. Utilizando esses relatos, os epidemiologistas começaram vários estudos com pacientes. Se um estudo epidemiológico mostra que um segmento grande o suficiente de uma população é afetado por uma doença, é feita uma tentativa de isolamento e identificação de seu agente causador. A identificação é realizada por vários métodos microbiológicos diferentes e, muitas vezes, fornece informações importantes acerca do reservatório da doença.

Uma vez que a cadeia de transmissão é descoberta, é possível aplicar medidas de controle para interromper a disseminação da doença. Essas ações podem incluir a eliminação da fonte de infecção, o isolamento e a segregação de pessoas infectadas, o desenvolvimento de vacinas e, no caso da Aids, a educação da população.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)

A epidemiologia é uma grande preocupação dos departamentos de saúde federais e estaduais norte-americanos. O **Centro de Controle e Prevenção de Doenças** (**CDC**, de **Centers for Disease Control and Prevention**), ramo do Serviço de Saúde Pública americano localizado em Atlanta, Geórgia, é uma fonte central de informação epidemiológica nos Estados Unidos.

O CDC publica um periódico denominado ***Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade*** (**MMWR**, de ***Morbidity and Mortality Weekly Report***; www.cdc.gov). O ***MMWR***, como é chamado, tem como público-alvo microbiologistas, médicos e outros profissionais da área da saúde pública. O *MMWR* contém dados sobre **morbidade**, a incidência de doenças notificáveis específicas, e sobre **mortalidade**, o número de mortes decorrentes dessas doenças. Esses dados geralmente são organizados por estado. As **doenças infecciosas notificáveis**, mostradas na **Figura 14.11**, são aquelas cuja ocorrência os médicos são obrigados por lei a relatar ao Serviço de Saúde Pública dos Estados Uni-

FOCO CLÍNICO

Infecções associadas aos cuidados de saúde

Neste quadro você encontrará uma série de questões que os epidemiologistas se perguntam quando tentam rastrear a fonte de uma infecção. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. Dwayne Jackson, o epidemiologista de um hospital da cidade, gostaria de descobrir por que no período de um ano, 5.287 pacientes desenvolveram bacteremia durante a sua estadia em hospitais. Todos os pacientes apresentaram febre (38°C), calafrios e pressão arterial baixa; 14% apresentaram fasceíte necrosante severa (ver p. 585). O Dr. Jackson analisa os resultados das culturas de sangue, as quais foram cultivadas em ágar hipertônico-manitol, e as bactérias foram identificadas como cocos gram-positivos, coagulase-positivos (**Figura A**).

   Quais são os possíveis organismos causadores da infecção?

2. Testes bioquímicos confirmaram que o culpado das infecções era a bactéria *Staphylococcus aureus*. Ensaios de suscetibilidade a antibióticos demonstraram que todos os isolados são resistentes à meticilina. Seis destes apresentam resistência intermediária à vancomicina, e um é completamente resistente à vancomicina. *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA, de *methicillin-resistant S. aureus*) pode causar uma doença necrosante, potencialmente fatal, devido à produção da toxina leucocidina (ver p. 427).

   O que mais o Dr. Jackson precisa saber?

Figura A Cocos gram-positivos crescidos em ágar hipertônico-manitol.

3. A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi utilizada para determinar que a linhagem USA100 foi a responsável por 80% dos casos de MRSA no hospital do Dr. Jackson. A linhagem USA100 é a causa de 92% das infecções adquiridas em unidades de saúde. A maioria (89%) das infecções por MRSA adquiridas na comunidade em geral é causada pela linhagem USA300. A incidência de MRSA na comunidade em geral (não hospitalizada) é de 0,02 a 0,04%. O Dr. Jackson compara o número de pacientes com MRSA aos procedimentos realizados e cruza as referências com o uso de antibióticos (**Tabela A**).

   Com base nas informações da tabela, quais procedimentos apresentam maior probabilidade de infecção?

4. A cada ano, estima-se que 250 mil casos de infecções sanguíneas ocorrem em hospitais nos Estados Unidos, decorrentes da inserção de agulhas em veias para a administração de soluções intravenosas (IV), e a mortalidade estimada para essas infecções é de 12 a 25%. O Dr. Jackson conclui que as pessoas que realizam hemodiálise são especialmente vulneráveis a infecções, uma vez que o procedimento requer o acesso a veias por períodos prolongados e os indivíduos passam por perfurações frequentes até que o sítio de acesso seja obtido (**Figura B**).

Figura B Procedimento de hemodiálise.

   Como a terapia antimicrobiana contribui para o quadro?

5. A primeira infecção por VRSA (de *vancomycin-resistant S. aureus*) nos Estados Unidos ocorreu em um paciente sob diálise, em 2002. O paciente havia sido tratado com vancomicina para uma infecção por MRSA. O isolado VRSA continha o gene *vanA* de resistência à vancomicina dos enterococos. Os VRSA são sempre resistentes à meticilina. Apenas 10 casos de VRSA foram relatados nos Estados Unidos; contudo, 82 casos de VISA (de *vancomycin-intermediate S. aureus*) foram relatados em 2011. A terapia antimicrobiana para infecções associadas à hemodiálise aumenta a prevalência de resistência antimicrobiana. Bactérias suscetíveis são eliminadas e bactérias que apresentam mutações que conferem resistência podem crescer sem competição.

Fonte: adaptado de *MMWR* 61(27): 501-504, julho 13, 2012 e *MMWR* 60(53), julho 5, 2013.

TABELA A

Procedimento	Pacientes infectados por MRSA	Número total de pacientes que receberam algum tipo de procedimento
Hemodiálise	813	1.807
Cateter intravenoso (IV)	1.057	16.516
Cirurgia	945	5.659
Cateter urinário	1.750	7.919
Ventilador (respirador artificial invasivo)	722	7.367
Uso de antibióticos durante os 6 meses que precederam a infecção		
Vancomicina	21	41
Fluoroquinolona	49	113
Ceftriaxona	14	41

dos. Até 2014, um total de 58 doenças infecciosas foi notificado em nível nacional. A **taxa de morbidade** é o número de pessoas afetadas por uma doença, em um dado período, em relação à população total. A **taxa de mortalidade** é o número de mortes causadas por uma doença em uma população, em um dado período, em relação à população total.

Os artigos publicados pelo *MMWR* incluem relatos de surtos de doenças, casos e histórias de interesse especial e resumos da situação atual de determinadas doenças em períodos recentes. Esses artigos frequentemente incluem recomendações para procedimentos de diagnóstico, imunização e tratamento. Diversos gráficos e outros dados apresentados neste livro foram obtidos do *MMWR*, e os quadros do Foco clínico são adaptados de relatos retirados dessas publicações. Ver quadro na página 411 como exemplo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Após descobrir que 40 funcionários de um hospital apresentaram náuseas e vômito, o responsável pelo controle de infecções hospitalares observou que 39 pessoas doentes consumiram vagens no restaurante do hospital, comparados a 34 outras pessoas que também comeram no mesmo local, no mesmo dia, porém não ingeriram vagens. Que tipo de epidemiologia é esta? **14-20**
- Qual é a função do CDC? **14-21**
- Em 2012, a morbidade da encefalite do Oeste do Nilo foi de 5.674, e a mortalidade, de 286. A morbidade de listeriose no mesmo período foi de 121, e a mortalidade, de 13. Qual doença apresenta maior probabilidade de ser fatal? **14-22**

* * *

No próximo capítulo, consideraremos os mecanismos de patogenicidade. Discutiremos em mais detalhes os métodos utilizados pelos microrganismos para penetrar no corpo e causar doença, os efeitos da doença no organismo e os meios pelos quais os patógenos deixam o corpo.

Resolução do caso clínico

A transmissão de *C. difficile* pode ser prevenida por meio do uso de luvas para a manipulação de qualquer tipo de substância corporal, pelo uso de termômetros retais descartáveis e pela interrupção do uso excessivo de antibióticos. *C. difficile* é adquirido através da ingestão da bactéria ou de seus endósporos via contato direto entre indivíduos ou pelo contato indireto por fômites; é a IACS mais comum, sendo considerada uma epidemia. Jamil responde bem ao tratamento; ele está recuperando a maioria do peso perdido e já não passa a maior parte do seu tempo no banheiro.

390 403 405 407 412

Resumo para estudo

Introdução (p. 389)

1. Os microrganismos que causam doenças são chamados de patógenos.
2. Os microrganismos patogênicos têm propriedades especiais que permitem que eles invadam o corpo humano ou produzam toxinas.
3. Quando um microrganismo supera as defesas do hospedeiro, um estado de doença se desenvolve.

Patologia, infecção e doença (p. 390)

1. A patologia é o estudo científico de uma doença.
2. A patologia abrange a etiologia (causa), a patogênese (desenvolvimento) e os efeitos de uma doença.
3. Infecção é a invasão e o crescimento de patógenos no organismo.
4. O hospedeiro é um organismo que abriga e dá suporte ao crescimento de patógenos.
5. Doença é um estado anormal no qual parte ou todo o organismo não se encontra apropriadamente ajustado ou é incapaz de realizar suas funções normais.

Microbiota normal (pp. 390-394)

1. Os animais, inclusive os seres humanos, geralmente são livres de microrganismos quando no útero materno.
2. Os microrganismos começam a colonizar as superfícies internas e externas do corpo logo após o nascimento.
3. Os microrganismos que estabelecem colônias permanentes no interior ou sobre o corpo, sem causar doença, constituem a microbiota normal.
4. A microbiota transitória é formada por micróbios que estão presentes em diversos momentos e então desaparecem.

Relações entre a microbiota normal e o hospedeiro (pp. 391-393)

5. A microbiota normal pode impedir a infecção por patógenos; esse fenômeno é conhecido como antagonismo microbiano.
6. A microbiota normal e o hospedeiro coexistem em simbiose (vivem juntos).
7. Os três tipos de simbiose são comensalismo (um organismo beneficia-se e o outro não é afetado), mutualismo (ambos os organismos beneficiam-se) e parasitismo (um organismo beneficia-se e o outro é prejudicado).

Microrganismos oportunistas (p. 393)

8. Os patógenos oportunistas não causam doenças em condições normais, porém geram doença sob condições especiais.

Cooperação entre microrganismos (p. 394)

9. Em algumas situações, um microrganismo possibilita que outro cause uma doença ou produza sintomas mais graves.

Etiologia das doenças infecciosas (pp. 394-395)

Postulados de Koch (p. 394)

1. Os postulados de Koch são critérios que estabelecem que micróbios específicos causam doenças específicas.
2. Os postulados de Koch possuem os seguintes requerimentos: (1) o mesmo patógeno deve estar presente em todos os casos da doença; (2) o patógeno deve ser isolado em cultura pura; (3) o patógeno isolado de uma cultura pura deve causar a mesma doença em um

animal de laboratório suscetível e saudável; e (4) o patógeno deve ser reisolado a partir do animal de laboratório inoculado.

Exceções aos postulados de Koch (pp. 394-395)

3. Os postulados de Koch são modificados para estabelecer etiologias de doenças causadas por vírus e algumas bactérias que não crescem em meios artificiais.
4. Algumas doenças, como o tétano, têm sinais e sintomas inequívocos.
5. Algumas doenças, como pneumonia e nefrite, podem ser causadas por uma variedade de microrganismos.
6. Alguns patógenos, como o *S. pyogenes*, podem causar diversas doenças diferentes.
7. Certos patógenos, como o HIV, causam doença apenas em seres humanos.

Classificação das doenças infecciosas (pp. 395-397)

1. Um paciente pode exibir sintomas (mudanças subjetivas nas funções corporais) e sinais (mudanças mensuráveis) que são usados pelo médico para a realização do diagnóstico (identificação da doença).
2. Um grupo específico de sintomas e sinais que sempre acompanha uma doença específica é chamado de síndrome.
3. As doenças comunicáveis são transmissíveis direta ou indiretamente de um hospedeiro a outro.
4. Uma doença contagiosa é aquela capaz de se disseminar facilmente e de forma rápida de uma pessoa para a outra.
5. As doenças não comunicáveis são causadas por microrganismos que normalmente crescem na superfície do corpo humano e não são transmissíveis de um hospedeiro para outro.

Ocorrência de uma doença (p. 396)

6. A ocorrência de uma doença é relatada por sua incidência (número de pessoas que contraem a doença) e prevalência (número de casos em um período em particular).
7. As doenças são classificadas de acordo com a frequência de ocorrência: esporádicas, endêmicas, epidêmicas e pandêmicas.

Gravidade ou duração de uma doença (pp. 396-397)

8. O escopo de uma doença pode ser definido como agudo, crônico, subagudo ou latente.
9. A imunidade coletiva é a presença de imunidade contra uma doença na maioria da população.

Extensão do envolvimento do hospedeiro (p. 397)

10. Uma infecção local afeta uma pequena área do corpo; uma infecção sistêmica dissemina-se por todo o corpo via sistema circulatório.
11. Uma infecção primária é uma infecção aguda que causa a doença inicial.
12. Uma infecção secundária pode ocorrer depois que o hospedeiro foi enfraquecido pela infecção primária.
13. Uma infecção inaparente, ou subclínica, não causa qualquer sinal de doença no hospedeiro.

Padrões de doença (pp. 397-398)

Fatores predisponentes (pp. 397-398)

1. Um fator predisponente é aquele que torna o organismo mais suscetível a uma doença ou altera seu curso.
2. Exemplos incluem idade, sexo, clima, fadiga e nutrição inadequada.

Desenvolvimento da doença (p. 398)

3. O período de incubação é o intervalo entre a infecção inicial e o surgimento dos primeiros sinais e sintomas.
4. O período prodrômico é caracterizado pelo aparecimento dos primeiros sinais e sintomas, normalmente leves e sutis.
5. Durante o período de doença ela encontra-se no seu auge e os sinais e sintomas são aparentes.
6. Durante o período de declínio, os sinais e sintomas diminuem de intensidade.
7. Durante o período de convalescência, o organismo retorna ao seu estado anterior à doença e a saúde é restaurada.

Disseminação da infecção (pp. 398-402)

Reservatórios de infecção (pp. 398-399)

1. Uma fonte contínua de infecção é chamada de reservatório.
2. Pessoas que têm uma doença ou são portadoras de microrganismos patogênicos são reservatórios humanos da infecção.
3. As zoonoses são doenças que afetam os animais silvestres e domésticos e podem ser transmissíveis aos seres humanos.
4. Alguns microrganismos patogênicos crescem em reservatórios inanimados, como o solo ou a água.

Transmissão de doenças (pp. 399-402)

5. A transmissão por contato direto envolve o contato físico íntimo entre a fonte da doença e um hospedeiro suscetível.
6. A transmissão por fômites (objetos inanimados) constitui um contato indireto.
7. A transmissão via saliva ou muco, oriundos de tosse ou espirro, é chamada de transmissão por gotículas.
8. A transmissão por meios como água, alimentos ou ar é chamada de transmissão por veículo.
9. A transmissão aérea refere-se a patógenos transportados em gotículas de água ou poeira a distâncias maiores que 1 metro.
10. Vetores artrópodes transportam os patógenos de um hospedeiro a outro por transmissão mecânica ou biológica.

Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACSs) (pp. 402-405)

1. As infecções associadas aos cuidados de saúde (IACSs) incluem aquelas adquiridas em unidades como hospitais, asilos, centros cirúrgicos e clínicas de cuidados da saúde.
2. Cerca de 5 a 15% dos pacientes adquirem IACSs no ambiente de tratamento.

Microrganismos no hospital (pp. 402-404)

3. Determinados microrganismos da microbiota normal frequentemente são responsáveis por IACSs quando são introduzidos no organismo por meio de procedimentos médicos como cirurgia ou cateterismo.
4. Bactérias oportunistas são as causas mais frequentes de IACSs.

Hospedeiro comprometido (p. 404)

5. Pacientes com queimaduras, feridas cirúrgicas e sistema imune suprimido são os mais suscetíveis às IACSs.

Cadeia de transmissão (pp. 404-405)

6. As IACSs são transmissíveis via contato direto entre os profissionais da saúde e os pacientes e entre os pacientes.
7. Fômites, como cateteres, seringas, e dispositivos respiratórios, podem transmitir IACSs.

Controle das infecções associadas aos cuidados da saúde (IACSs) (p. 405)

8. Técnicas assépticas podem prevenir IACSs.

9. Os membros da equipe de controle de infecções hospitalares são responsáveis pela verificação da limpeza, da estocagem, e do manuseio apropriados de equipamentos e suprimentos.

Doenças infecciosas emergentes (pp. 405-407)

1. Novas doenças e doenças com incidências crescentes são chamadas de doenças infecciosas emergentes (DIEs).
2. As DIEs podem resultar do uso de antibióticos e pesticidas, mudanças climáticas, viagens, falta de vacinações e melhoria nos sistemas de notificação de casos.
3. Os órgãos CDC, NIH e OMS são responsáveis pela vigilância e resposta ao surgimento de doenças infecciosas.

Epidemiologia (p. 408-412)

1. A ciência da epidemiologia é o estudo da transmissão, da incidência e da frequência de uma doença.
2. A epidemiologia moderna iniciou-se em meados da década de 1800, com os trabalhos de Snow, Semmelweis e Nightingale.
3. Na epidemiologia descritiva, dados sobre pessoas infectadas são coletados e analisados.
4. Na epidemiologia analítica, um grupo de pessoas infectadas é comparado a um grupo de pessoas não infectadas.
5. Na epidemiologia experimental, são realizados experimentos controlados criados para se testar uma hipótese.
6. A notificação de casos gera dados sobre a incidência e a prevalência de doenças para as autoridades de saúde locais, estaduais e federais.
7. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) é a principal fonte de informações epidemiológicas dos Estados Unidos.
8. O CDC publica o *Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade* (*Morbidity and Mortality Weekly Report*), fornecendo informações sobre morbidade (incidência) e mortalidade (taxa de morte).

Questões para estudo

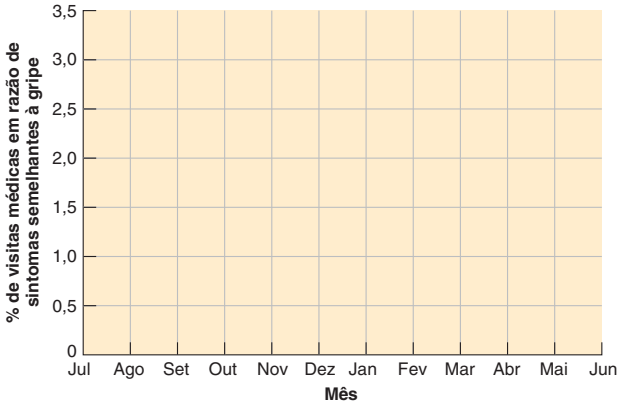
Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Diferencie os termos de cada um dos seguintes pares:
   a. etiologia e patogênese.
   b. infecção e doença.
   c. doença comunicável e não comunicável.
2. Defina *simbiose*. Diferencie comensalismo, mutualismo e parasitismo e dê um exemplo de cada.
3. Indique se cada uma das seguintes condições é típica de infecções subagudas, agudas ou crônicas.
   a. O paciente tem uma crise súbita de mal-estar. Os sintomas duram cinco dias.
   b. O paciente tem tosse e dificuldade de respirar por meses.
   c. O paciente não apresenta sintomas aparentes e é sabidamente um portador.
4. De todos os pacientes que apresentam infecções, um terço não possui qualquer tipo de infecção ao ser admitido em um hospital. Como eles adquirem estas infecções? Qual é o modo de transmissão destas doenças? Qual é o reservatório de infecção?
5. Diferencie sintomas e sinais de uma doença.
6. Como uma infecção local pode se transformar em uma infecção sistêmica?
7. Por que alguns microrganismos que constituem a nossa microbiota normal são descritos como comensais, ao passo que outros são descritos como mutualistas?
8. Coloque os termos seguintes na ordem correta para explicar o padrão de desenvolvimento de uma doença: período de convalescência, período prodrômico, período de declínio, período de incubação e período de doença.
9. NOMEIE Este micróbio é adquirido pelos seres humanos quando crianças e é essencial para uma boa saúde. A aquisição de uma espécie intimamente relacionada causa cólicas estomacais graves, diarreia sanguinolenta e vômitos. Qual é o micróbio?
10. DESENHE Usando os dados a seguir, desenhe um gráfico mostrando a incidência de gripe durante um ano típico. Indique os níveis endêmicos e epidêmicos.

Mês	Percentual de visitas médicas em razão de sintomas semelhantes à gripe
Jan	2,33
Fev	3,21
Mar	2,68
Abr	1,47
Maio	0,97
Jun	0,30
Jul	0,30
Ago	0,20
Set	0,20
Out	1,18
Nov	1,54
Dez	2,39



Múltipla escolha

1. O surgimento de novas doenças infecciosas provavelmente ocorre devido a todas as opções a seguir, *exceto*:
   a. a necessidade que as bactérias apresentam de causar doenças.
   b. a possibilidade de os seres humanos realizarem viagens aéreas.
   c. mudanças ambientais (p. ex., inundações, seca, poluição).
   d. um patógeno que consegue atravessar a barreira entre as espécies.
   e. o aumento da população humana.
2. Todos os membros de uma equipe de ornitologistas que estudavam as corujas-das-torres na natureza adquiriram salmonelose (gastrenterite por *Salmonella*). Um dos pesquisadores apresentava a doença pela terceira vez. Qual é a fonte mais provável da infecção dessas pessoas?
   a. Os ornitologistas estão consumindo os mesmos alimentos.
   b. Eles estão contaminando as suas mãos ao manusear as corujas e os ninhos.
   c. Um dos membros da equipe é portador de *Salmonella*.
   d. A água potável está contaminada.
3. Qual das seguintes afirmativas é *falsa*?
   a. *E. coli* nunca causa doença.
   b. *E. coli* fornece vitamina K para o seu hospedeiro.
   c. *E. coli* frequentemente existe em uma relação mutualística com seres humanos.
   d. *E. coli* obtém nutrientes do conteúdo intestinal.
4. Qual das seguintes opções *não* faz parte dos postulados de Koch?
   a. O mesmo patógeno deve estar presente em todos os casos da doença.
   b. O patógeno deve ser isolado do hospedeiro doente e cultivado em cultura pura.
   c. O patógeno originado da cultura pura deve causar doença quando inoculado em um animal de laboratório saudável e suscetível.
   d. A doença deve ser transmitida de um animal doente para um animal saudável e suscetível por contato direto.
   e. O patógeno deve ser isolado em cultura pura a partir de um animal de laboratório infectado experimentalmente.
5. Qual das doenças seguintes *não* está corretamente pareada com seu reservatório?
   a. Gripe (*influenza*) – animal
   b. Raiva – animal
   c. Botulismo – inanimado
   d. Antraz – inanimado
   e. Toxoplasmose – gatos

Use a seguinte informação para responder às questões 6 e 7.

No dia 6 de setembro, um menino de 6 anos apresentou febre, calafrios e vômito. No dia seguinte, ele foi hospitalizado com diarreia e aumento dos linfonodos axilares de ambos os braços. No dia 3 de setembro, o menino havia sido arranhado e mordido por um gato. O gato foi encontrado morto no dia 5 de setembro e a bactéria *Yersinia pestis* foi isolada do animal. A partir do dia 7 de setembro, data do isolamento da bactéria *Y. pestis* no garoto, o mesmo recebeu cloranfenicol. No dia 17 de setembro a temperatura do menino voltou ao normal, e no dia 22 de setembro ele recebeu alta do hospital.

6. Identifique o período de incubação para este caso de peste bubônica.
   a. 3 a 5 de setembro.
   b. 3 a 6 de setembro.
   c. 6 a 7 de setembro.
   d. 6 a 17 de setembro.
7. Identifique o período prodrômico da doença.
   a. 3 a 5 de setembro.
   b. 3 a 6 de setembro.
   c. 6 a 7 de setembro.
   d. 6 a 17 de setembro.

Use a seguinte informação para responder às questões 8 a 10.

Uma mulher natural de Maryland foi hospitalizada com desidratação; as bactérias *Vibrio cholerae* e *Plesiomonas shigelloides* foram isoladas da paciente. Ela não havia viajado para fora dos Estados Unidos e nem havia consumido mariscos crus no mês anterior. No entanto, ela havia comparecido a uma festa dois dias antes de sua hospitalização. Duas outras pessoas que também estavam na festa apresentaram diarreia aguda e níveis elevados de anticorpos no soro contra *Vibrio.* Todos na festa ingeriram siri e pudim de arroz com leite de coco. As sobras de siri da festa foram servidas em uma segunda festa, e uma das 20 pessoas presentes apresentou diarreia leve. Amostras de 14 pessoas que compareceram à segunda festa se apresentaram negativas para anticorpos contra *Vibrio*.

8. Este é um exemplo de:
   a. transmissão por veículo.
   b. transmissão aérea.
   c. transmissão por fômites.
   d. transmissão por contato direto.
   e. transmissão associada aos cuidados da saúde.
9. O agente etiológico da doença é:
   a. *Plesiomonas shigelloides.*
   b. siri.
   c. *Vibrio cholerae.*
   d. leite de coco.
   e. pudim de arroz.
10. A fonte da doença foi:
    a. *Plesiomonas shigelloides.*
    b. siri.
    c. *Vibrio cholerae.*
    d. leite de coco.
    e. pudim de arroz.

Análise

1. Dez anos antes de Robert Koch publicar seu trabalho sobre antraz, Anton De Bary demonstrou que a requeima da batata era causada pelo patógeno *Phytophthora infestans*. Por que você acha que usamos os postulados de Koch em vez de algo como os "postulados de De Bary"?
2. Florence Nightingale coletou os seguintes dados em 1855:

População avaliada	Mortes por doenças contagiosas
Civis ingleses (população em geral)	0,2%
Soldados ingleses (na Inglaterra)	18,7%
Soldados ingleses (na guerra da Crimeia)	42,7%
Soldados ingleses (na guerra da Crimeia) após as reformas sanitárias de Nightingale	2,2%

   Discuta como Nightingale usou os três tipos básicos de investigação epidemiológica. As doenças contagiosas eram principalmente cólera e tifo; como essas doenças são transmitidas e prevenidas?
3. Cite a forma de transmissão de cada uma das seguintes doenças:
   a. malária.
   b. tuberculose.
   c. salmonelose.
   d. faringite estreptocócica.
   e. mononucleose.
   f. sarampo.
   g. hepatite A.
   h. tétano.
   i. hepatite B.
   j. uretrite clamidial.
4. O gráfico a seguir mostra a incidência de febre tifoide nos Estados Unidos de 1954 a 2013. Assinale no gráfico quando a doença ocorreu epidêmica e esporadicamente. Qual parece ser o nível endêmi-

co? O que deveria aparecer no gráfico para demonstrar um estado pandêmico da doença? Como a febre tifoide é transmitida?

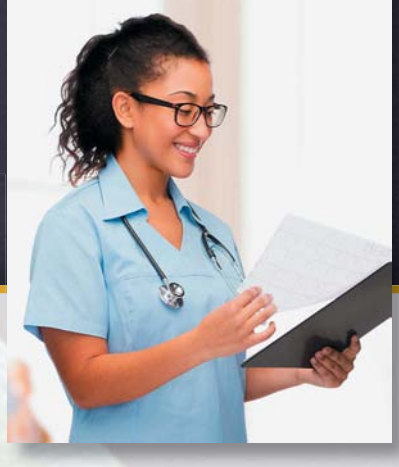
Aplicações clínicas e avaliação

1. Três dias antes de uma enfermeira desenvolver meningococcemia, ela auxiliou um procedimento de intubação de um paciente com infecção por *Neisseria meningitidis*. Dos 24 profissionais do hospital envolvidos no procedimento, somente a enfermeira adoeceu. Ela recordou-se de que foi exposta a secreções nasofaríngeas e não recebeu antibióticos profiláticos. Quais foram os dois erros cometidos pela enfermeira? Como a meningite é transmitida?
2. Três pacientes de um grande hospital adquiriram infecções por *Burkholderia cepacia* durante sua internação. Todos os três receberam crioprecipitados, que são preparados a partir de sangue acondicionado em embalagens plásticas padrão. Antes de sua utilização, as embalagens são colocadas em banhos de água quente para descongelar. Qual é a provável origem da infecção? Que característica da *Burkholderia* permite que a bactéria esteja envolvida nesse tipo de infecção?
3. Leia a seguir o histórico de caso de um homem de 49 anos. Identifique cada período no padrão da doença que ele desenvolveu. No dia 7 de fevereiro, ele manipulou um periquito que apresentava sinais de doença respiratória. No dia 9 de março, o homem desenvolveu dor intensa nas pernas, seguida de calafrios e cefaleias intensas. Em 16 de março, ele apresentou dores no peito, tosse e diarreia, e sua temperatura se elevou a 40°C. Antibióticos apropriados foram administrados no dia 17 de março, e sua febre cedeu em 12 horas. Ele continuou tomando antibióticos por 14 dias. (*Dica:* a doença é a psitacose. Você pode indicar a etiologia?)
4. O complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* é prevalente em pacientes com Aids. Em um esforço para determinar a fonte dessa infecção, os sistemas de água hospitalares foram testados. A água continha hipoclorito.

Porcentagens de amostras com *M. avium*

Água quente		Água fria	
Fevereiro	88%	Fevereiro	22%
Junho	50%	Junho	11%

Qual é o método normal de transmissão do *Mycobacterium*? Qual é a fonte provável de infecção em hospitais? Como essas infecções associadas aos cuidados da saúde podem ser prevenidas?



Na clínica

Você é enfermeira(o) de transplante que está cuidando do transplante de fígado de um paciente. O paciente menciona que está preocupado com o fato de o médico ter interrompido a sua suplementação de ferro. Ele sabe que os suplementos eram utilizados no tratamento da sua anemia.

Dica: leia sobre sideróforos, na página 424.

15

Mecanismos microbianos de patogenicidade

Agora que você tem um conhecimento básico sobre como os microrganismos causam as doenças, discutiremos algumas das propriedades específicas dos microrganismos que contribuem para a patogenicidade, ou seja, a capacidade de causar doenças superando as defesas do hospedeiro, e a virulência, isto é, o grau ou a extensão da patogenicidade. (Como será discutido ao longo do capítulo, o termo *hospedeiro* normalmente refere-se aos seres humanos.)

Os micróbios não têm a intenção de causar doença; as células microbianas estão apenas se alimentando e se defendendo. Muitas vezes, a presença de partes ou de células microbianas inteiras pode induzir sintomas em um hospedeiro. Um exemplo atribuído à *Burkholderia* (mostrada na fotografia) é descrito no Caso clínico.

Para os seres humanos, não faz sentido que o parasito mate seu hospedeiro. Entretanto, a natureza não tem um plano para a evolução; as variações genéticas que levam à evolução são devidas a mutações aleatórias, não à lógica. De acordo com a seleção natural, aqueles organismos mais bem adaptados aos seus ambientes irão se reproduzir. A coevolução entre um parasito e seu hospedeiro parece ocorrer: o comportamento de um influencia diretamente o do outro. Por exemplo, o patógeno do cólera, *Vibrio cholerae*, induz rapidamente uma diarreia que coloca em risco a vida de seu hospedeiro em razão da perda de fluidos e sais, mas também cria uma forma de transmissão do patógeno de um hospedeiro a outro pela contaminação de fontes de água.

Lembre-se que muitas das propriedades que contribuem para a patogenicidade e para a virulência microbiana ainda não são claramente conhecidas. No entanto, sabemos que, se o micróbio supera as defesas do hospedeiro, o resultado é a doença.

Espécies de *Burkholderia*, como a mostrada aqui, formam biofilmes que causam infecções em pacientes hospitalizados.

Como os microrganismos infectam o hospedeiro

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **15-1** Identificar as principais portas de entrada dos microrganismos.
- **15-2** Definir DI_{50} e DL_{50}.
- **15-3** Utilizando exemplos, explique como os micróbios se aderem às células hospedeiras.

Como observado anteriormente, a **patogenicidade** é a capacidade de um organismo em causar doença por meio da superação das defesas do hospedeiro, ao passo que a **virulência** é o grau de patogenicidade. Para causar doença, a maioria dos patógenos deve obter acesso ao hospedeiro, aderir-se aos tecidos, penetrar ou escapar das defesas e danificar os tecidos do hospedeiro. Entretanto, alguns micróbios não causam doença pelo dano direto aos tecidos do hospedeiro. Em vez disso, a doença ocorre em decorrência do acúmulo de excretas microbianas. Alguns micróbios, como aqueles que causam as cáries dentárias e a acne, podem causar doenças sem penetrar no organismo. Os patógenos podem penetrar no corpo humano ou em outros hospedeiros com a ajuda de várias vias, chamadas de **portas de entrada**.

Portas de entrada

As portas de entrada para os patógenos incluem as membranas mucosas, a pele e a deposição direta sob a pele ou as membranas (via parenteral).

Membranas mucosas

Muitas bactérias e vírus têm acesso ao corpo pela penetração das membranas mucosas que revestem os tratos respiratório, gastrintestinal, urogenital e a conjuntiva, a membrana delicada que recobre o globo ocular e reveste as pálpebras. A maioria dos patógenos entra no hospedeiro via mucosas dos tratos gastrintestinal e respiratório.

O trato respiratório é a porta de entrada mais fácil e frequentemente utilizada pelos microrganismos infecciosos. Micróbios são inalados para dentro da cavidade nasal ou boca em gotículas de umidade e partículas de pó. As doenças mais comumente adquiridas através do trato respiratório incluem o resfriado comum, pneumonia, tuberculose, gripe (*influenza*) e sarampo.

Os microrganismos podem ter acesso ao trato gastrintestinal através de água, alimentos ou dedos contaminados. A maioria dos micróbios que entra no corpo por essa via é destruída pelo ácido clorídrico (HCl) e pelas enzimas presentes no estômago, ou pela bile e enzimas no intestino delgado. Aqueles que sobrevivem podem causar doença. Os micróbios no trato gastrintestinal podem causar poliomielite, hepatite A, febre tifoide, disenteria amebiana, giardíase, shiguelose (disenteria bacilar) e cólera. Esses patógenos são então eliminados nas fezes e podem ser transmitidos a outros hospedeiros pela água e por alimentos ou dedos contaminados.

O trato urogenital é a porta de entrada de patógenos que são sexualmente transmissíveis. Alguns micróbios que causam doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) podem entrar no organismo através das membranas mucosas íntegras. Outros requerem a presença de cortes ou abrasões de algum tipo. Exemplos de DSTs incluem a infecção pelo HIV, verrugas genitais, clamídia, herpes, sífilis e gonorreia.

Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano em termos de área de superfície e peso, constituindo uma importante barreira defensiva contra doenças. A pele íntegra é impenetrável para a maioria dos microrganismos. Alguns micróbios podem ter acesso ao corpo através de aberturas na pele, como folículos pilosos e ductos sudoríparos. As larvas de ancilóstomo podem perfurar a pele intacta e alguns fungos podem crescer na queratina da pele ou infectar a pele em si.

A conjuntiva é uma membrana mucosa delicada que reveste as pálpebras e cobre a parte branca dos globos oculares. Embora seja uma barreira relativamente eficiente contra infecções, certas doenças, como a conjuntivite, o tracoma e a oftalmia neonatal, podem ser adquiridas pela conjuntiva.

Via parenteral

Outros microrganismos podem ter acesso ao corpo quando são depositados diretamente nos tecidos sob a pele ou nas membranas mucosas, quando essas barreiras são penetradas ou danificadas. Essa rota é chamada de **via parenteral**. Perfurações, injeções, mordidas, cortes, ferimentos, cirurgias e rompimento da pele ou das membranas mucosas por edemas ou ressecamentos podem estabelecer vias parenterais. O HIV, os vírus que causam hepatites, e as bactérias que causam tétano e gangrenas podem ser transmitidos parenteralmente.

Mesmo após entrarem no corpo, os microrganismos não necessariamente causam doenças. A ocorrência de doença depende de vários fatores, e a porta de entrada é apenas um deles.

Caso clínico: os olhos falam mais alto

Kerry Santos, oftalmologista certificada há 20 anos, teve um dia bastante longo. Hoje, ela realizou 10 cirurgias de catarata em pacientes ambulatoriais (**Figura A**). Ao verificar seus pacientes na área de recuperação, ela observa que 8 dos 10 pacientes apresentavam um grau de inflamação incomum e que suas pupilas estavam fixas e não responsivas à luz.

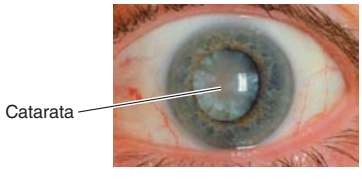


Figura A A catarata é uma opacidade da lente natural do olho e que distorce a visão.

O que pode ter causado esta complicação? Leia mais para descobrir.

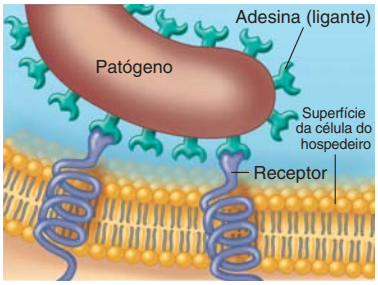
Tabela 15.1 **Portas de entrada para os patógenos de algumas doenças comuns**

Porta de entrada	Patógeno*	Doença	Período de incubação
MEMBRANAS MUCOSAS			
Trato respiratório	*Streptococcus pneumoniae*	Pneumonia pneumocócica	1 a 3 dias
	Mycobacterium tuberculosis†	Tuberculose	2 a 12 semanas
	Bordetella pertussis	Tosse convulsa (coqueluche)	12 a 20 dias
	Vírus *influenza* (*Influenzavirus*)	Gripe (*influenza*)	18 a 36 horas
	Vírus do sarampo (*Morbillivirus*)	Sarampo	11 a 14 dias
	Vírus da rubéola (*Rubivirus*)	Sarampo alemão (rubéola)	2 a 3 semanas
	Vírus Epstein-Barr (*Lymphocryptovirus*)	Mononucleose infecciosa	2 a 6 semanas
	Vírus Varicela-zóster (*Varicellovirus*)	Catapora (varicela) (infecção primária)	14 a 16 dias
	Histoplasma capsulatum (fungo)	Histoplasmose	5 a 18 dias
Trato gastrintestinal	*Shigella* spp.	Shigelose (disenteria bacilar)	1 a 2 dias
	Brucella spp.	Brucelose (febre ondulante)	6 a 14 dias
	Vibrio cholerae	Cólera	1 a 3 dias
	Salmonella enterica	Salmonelose	7 a 22 horas
	Salmonella typhi	Febre tifoide	14 dias
	Vírus da hepatite A (*Hepatovirus*)	Hepatite A	15 a 50 dias
	Vírus da caxumba (*Rubulavirus*)	Caxumba	2 a 3 semanas
	Trichinella spiralis (helminto)	Triquinelose	2 a 28 dias
Trato urogenital	*Neisseria gonorrhoeae*	Gonorreia	3 a 8 dias
	Treponema pallidum	Sífilis	9 a 90 dias
	Chlamydia trachomatis	Uretrite não gonocócica	1 a 3 semanas
	Herpes-vírus humano 2	Infecções herpéticas	4 a 10 dias
	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)‡	Aids	10 anos
	Candida albicans (fungo)	Candidíase	2 a 5 dias
PELE OU VIA PARENTERAL			
	Clostridium perfringens	Gangrena gasosa	1 a 5 dias
	Clostridium tetani	Tétano	3 a 21 dias
	Rickettsia rickettsii	Febre maculosa das Montanhas Rochosas	3 a 12 dias
	Vírus da hepatite B (*Hepadnavirus*)‡	Hepatite B	6 semanas a 6 meses
	Vírus da raiva (*Lyssavirus*)	Raiva	10 dias a 1 ano
	Plasmodium spp. (protozoário)	Malária	2 semanas

*Todos os patógenos são bactérias, a não ser quando indicado. Para os vírus, o nome da espécie e/ou gênero é fornecido.
†Patógenos que também podem causar doença ao entrarem no organismo pelo trato gastrintestinal.
‡Patógenos que também podem causar doença ao entrarem no organismo pela via parenteral. O vírus da hepatite B e o HIV também podem gerar doença após entrarem no organismo pelo trato urogenital.

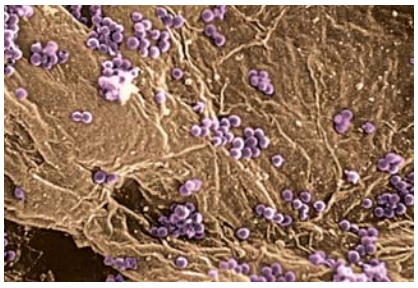
As portas de entrada preferenciais

Muitos patógenos têm uma porta de entrada preferencial, a qual é um pré-requisito para serem capazes de causar doença. Se eles entrarem no organismo por outra porta de entrada, a doença talvez não ocorra. Por exemplo, a bactéria que causa a febre tifoide, *Salmonella typhi*, produz todos os sinais e sintomas da doença quando engolida (via preferencial), mas se a mesma bactéria é esfregada na pele, não ocorre reação (talvez apenas uma leve inflamação). Os estreptococos que são inalados (via preferencial) podem causar pneumonia. Já aqueles que são engolidos geralmente não produzem sinais ou sintomas. Alguns patógenos, como a bactéria *Yersinia pestis*, o microrganismo causador da peste, e *Bacillus anthracis*, o agente causador do antraz, podem iniciar um processo de doença por mais de uma porta de entrada. As portas de entrada preferenciais de alguns patógenos são listadas na **Tabela 15.1**.



(a) As moléculas de superfície em um patógeno, chamadas de adesinas ou ligantes, ligam-se especificamente a receptores de superfície complementares nas células de determinados tecidos do hospedeiro.

(b) Bactéria *E. coli* (em amarelo-esverdeada) em células da bexiga urinária de seres humanos. SEM 1 μm



(c) Bactérias (em roxo) aderindo-se à pele humana. SEM 9 μm

Figura 15.1 Aderência.

P Qual é a composição química das adesinas?

Números de micróbios invasores

Se apenas alguns micróbios penetrarem o corpo, eles provavelmente serão eliminados pelas defesas do hospedeiro. Entretanto, se um grande número de micróbios obtiver acesso ao organismo, o cenário está pronto para o desenvolvimento de doença. Assim, a possibilidade de ocorrência de uma doença aumenta à medida que o número de patógenos também aumenta.

A virulência de um microrganismo frequentemente é expressa como **DI_{50}** (dose infectante para 50% de uma amostra da população). O número 50 não é um valor absoluto; ele é usado para comparar a virulência relativa sob condições experimentais. O *Bacillus anthracis* pode causar infecções por três diferentes portas de entrada. A DI_{50} via pele (antraz cutâneo) é de 10 a 50 endósporos; a DI_{50} para o antraz por inalação é de 10.000 a 20.000 endósporos; e a DI_{50} para o antraz gastrintestinal é a ingestão de 250.000 a 1.000.000 endósporos. Esses dados demonstram que o antraz cutâneo é significativamente mais fácil de ser adquirido do que as formas inalatória ou gastrintestinal. Um estudo de *Vibrio cholerae* demonstrou que a sua DI_{50} é de 10^8 células; contudo, se o ácido estomacal é neutralizado com bicarbonato, o número de células necessárias para causar uma infecção diminui significativamente.

A potência de uma toxina frequentemente é expressa como **DL_{50}** (dose letal para 50% de uma amostra da população). Por exemplo, a DL_{50} para a toxina botulínica em camundongos é de 0,03 ng/kg;[1] para a toxina Shiga, 250 ng/kg; e para a enterotoxina estafilocócica, 1.350 ng/kg. Em outras palavras, comparada às outras duas, uma quantidade muito menor da toxina botulínica é suficiente para causar os sintomas.

Aderência

Quase todos os patógenos apresentam algum mecanismo de adesão aos tecidos do hospedeiro em sua porta de entrada. Para a maioria dos patógenos, esse fenômeno, chamado de **aderência** (ou **adesão**), é uma etapa necessária à patogenicidade. (Naturalmente, os microrganismos não patogênicos também possuem estruturas de fixação.) A aderência entre um patógeno e seu hospedeiro é realizada através de moléculas de superfície presentes no patógeno, denominadas **adesinas** ou **ligantes**, que se ligam especificamente a **receptores** de superfície complementares, encontrados nas células de determinados tecidos do hospedeiro (**Figura 15.1**). As adesinas podem estar localizadas no glicocálice ou em outras estruturas da superfície microbiana, como *pili*, fímbrias e flagelos (ver Capítulo 4).

A maioria das adesinas nos microrganismos estudados até hoje é constituída por glicoproteínas ou lipoproteínas. Em geral, os receptores nas células do hospedeiro são açúcares, como a manose. As adesinas em diferentes linhagens de uma mesma espécie podem variar em sua estrutura. Diferentes células de um mesmo hospedeiro também podem ter diferentes receptores que variam em sua estrutura. Se as adesinas, os receptores ou ambos podem ser alterados para interferir na aderência, infecções podem ser evitadas (ou pelo menos controladas).

Existe uma grande diversidade de adesinas. A *Streptococcus mutans*, bactéria que desempenha um papel fundamental na cárie dentária, liga-se à superfície dos dentes através de seu glicocálice. Uma enzima produzida por *S. mutans,* chamada de glicosiltransferase, converte a glicose em um polissacarídeo viscoso, chamado de dextrana, que forma o glicocálice. Células bacterianas de *Actinomyces* têm fímbrias que se aderem ao glicocálice de *S. mutans.* A combinação de *S. mutans, Actinomyces* e dextrana constitui a placa dentária e contribui para a cárie (cárie dentária; ver Capítulo 25, p. 709).

Os micróbios apresentam a capacidade de se agrupar em massas, aderir a superfícies e captar e compartilhar os nutrientes disponíveis em comunidades, denominadas **biofilmes** (discutidos mais detalhadamente no Capítulo 6, p. 156). Exemplos de biofilmes incluem a placa dentária, as algas nas paredes de piscinas e a escuma que se acumula em portas de chuveiros ou azulejos. Um biofilme forma-se quando microrganismos se aderem a uma superfície específica, geralmente úmida e que contém matéria orgânica. Os primeiros microrganismos a realizarem a adesão normalmente são bactérias. Uma vez aderidas à superfície, elas multiplicam-se e secretam o glicocálice, que intensifica ainda mais a ligação de uma bactéria à outra e à superfície (ver Figura 6.5, p. 157). Em alguns casos, os biofilmes podem apresentar

[1] Um nanograma (ng) equivale a um bilionésimo de um grama; um quilograma (kg) equivale a 1.000 gramas.

várias camadas e podem ser constituídos por diversos tipos de microrganismos. Os biofilmes representam outro método de aderência muito importante, pois são resistentes a desinfetantes e antibióticos. Essa característica é significativa, principalmente quando os biofilmes colonizam estruturas como dentes, cateteres médicos, endopróteses expansíveis, válvulas cardíacas, próteses e lentes de contato. A placa dentária é, na verdade, um biofilme que se mineralizou ao longo do tempo, criando aquilo que é conhecido como tártaro. Estima-se que os biofilmes estejam envolvidos em cerca de 65% de todas as infecções bacterianas em seres humanos.

As linhagens enteropatogênicas de *E. coli* (responsáveis por doenças gastrintestinais) possuem adesinas nas fímbrias que se aderem apenas a tipos específicos de células em certas regiões do intestino delgado. Após a aderência, *Shigella* e *E. coli* induzem a endocitose mediada por receptor como um veículo para penetrarem nas células do hospedeiro e, então, multiplicarem-se em seu interior (ver Figura 25.7, página 714). O *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis, utiliza sua extremidade afilada como gancho para se fixar às células do hospedeiro. A *Listeria monocytogenes*, que causa meningite, aborto espontâneo e nascimento de bebês natimortos, produz uma adesina para um receptor específico nas células do hospedeiro. A *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causador da gonorreia, também apresenta fímbrias com adesinas, que permitem sua adesão a células que possuam os receptores apropriados em locais como trato urogenital, olhos e faringe. O *Staphylococcus aureus*, que causa infecções de pele, liga-se à pele através de um mecanismo de aderência semelhante à adsorção viral (ver Capítulo 13).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Liste três portas de entrada e descreva como os microrganismos utilizam cada uma delas. **15-1**
- A DL_{50} da toxina botulínica é de 0,03 ng/kg; a DL_{50} da toxina de *Salmonella* é de 12 mg/kg. Qual das duas é a toxina mais potente? **15-2**
- Como um fármaco que se liga à manose das células humanas afeta uma bactéria patogênica? **15-3**

Como os patógenos bacterianos ultrapassam as defesas do hospedeiro

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

15-4 Explicar como as cápsulas e os componentes da parede celular contribuem para a patogenicidade.

15-5 Comparar os efeitos das coagulases, cinases, da hialuronidase e da colagenase.

15-6 Definir e apresentar um exemplo de *variação antigênica*.

15-7 Descrever como as bactérias utilizam o citoesqueleto celular para entrar na célula.

Embora alguns patógenos possam causar dano quando na superfície dos tecidos, a maioria precisa entrar nos tecidos para causar doenças. Nesta seção, consideraremos diversos fatores que contribuem para a capacidade das bactérias de invadir o hospedeiro.

Cápsulas

Lembre-se de que, como visto no Capítulo 4, algumas bactérias produzem substâncias no glicocálice que formam cápsulas ao redor de sua parede celular; essa propriedade aumenta a virulência das espécies. A cápsula resiste às defesas do hospedeiro por impedir a fagocitose, o processo utilizado por certas células do organismo para englobar e destruir microrganismos (ver Capítulo 16, p. 452). A natureza química da cápsula parece impedir que a célula fagocítica se ligue à bactéria. Entretanto, o corpo humano pode produzir anticorpos contra a cápsula e, quando esses anticorpos estiverem presentes na superfície da cápsula, as bactérias encapsuladas são facilmente destruídas por fagocitose.

Uma bactéria que deve a sua virulência à presença de uma cápsula polissacarídica é o *Streptococcus pneumoniae*, o agente causador da pneumonia pneumocócica (ver Figura 24.11, p. 689). Linhagens dessa bactéria que têm cápsulas são virulentas, porém linhagens que não apresentam cápsulas não são virulentas, uma vez que são suscetíveis à fagocitose. Outras bactérias que produzem cápsulas relacionadas à virulência são *Klebsiella pneumoniae*, o agente causador da pneumonia bacteriana; *Haemophilus influenzae,* que causa pneumonia e meningite em crianças; *Bacillus anthracis*, a causa do antraz; e *Yersinia pestis*, o agente causador da peste. Lembre-se de que as cápsulas não são a única causa da virulência. Muitas bactérias não patogênicas também possuem cápsulas, e a virulência de alguns patógenos não está relacionada à presença de uma cápsula.

Componentes da parede celular

A parede celular de certas bactérias contém substâncias químicas que contribuem para a virulência. Por exemplo, *Streptococcus pyogenes* produz uma proteína resistente ao calor e à acidez, chamada de **proteína M** (ver Figura 21.6, p. 585). Essa proteína é encontrada tanto na superfície celular quanto nas fímbrias. Essa proteína faz o intermédio da aderência da bactéria às células epiteliais do hospedeiro e auxilia na resistência da bactéria à fagocitose pelos leucócitos. Dessa forma, a proteína M aumenta a virulência do microrganismo. A imunidade ao *S. pyogenes* depende da produção pelo organismo de anticorpos específicos contra a proteína M. A bactéria *Neisseria gonorrhoeae* cresce no interior das células epiteliais e dos leucócitos humanos. Essas bactérias usam suas **fímbrias** e outras proteínas externas, denominadas **Opa**, para aderir às células do hospedeiro. Após a aderência através das proteínas Opa e pelas fímbrias, as células do hospedeiro captam as bactérias. (As bactérias que produzem Opa formam colônias *opa*cas em meio de cultura.) O **lipídeo ceroso** (ácido micólico) que constitui a parede celular de *Mycobacterium tuberculosis* também aumenta a virulência do organismo, conferindo resistência à digestão por fagócitos e permitindo até mesmo que a bactéria se multiplique no interior desses fagócitos.

Enzimas

Os microbiologistas acreditam que a virulência de algumas bactérias é auxiliada pela produção de enzimas extracelulares

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Streptococcus: prejudicial ou benéfico?

Louie, homem de 56 anos, acorda no meio da noite com queimação no peito. Está sofrendo um infarto do miocárdio. Louie é levado às pressas para o hospital, onde sua família é comunicada que ele tem um bloqueio em uma de suas artérias coronárias. A principal causa de infartos do miocárdio consiste em coágulos sanguíneos que bloqueiam o fluxo de sangue nas artérias coronárias (**Figura A**). O médico de Louie administra a enzima estreptoquinase para digerir o bloqueio.

Ashley, um bebê de 4 meses de idade, tem apresentado nos últimos 4 dias sintomas semelhantes aos da gripe, incluindo cansaço e febre baixa intermitente. Agora, a sua perna esquerda encontra-se vermelha e inchada, e nenhuma perfuração ou arranhadura é visível. Seus pais a levam ao pediatra, que solicita a internação de Ashley e a administração de antibióticos intravenosos. Apesar da terapia antibiótica, após 2 dias a área ficou escura e apareceram vesículas preenchidas por fluido (**Figura B**). O tecido danificado está bloqueando o fluxo sanguíneo para a sua perna esquerda. Ashley sofre uma fasciotomia (remoção do tecido conectivo sobre os músculos) em sua perna afetada. Ela possui fasceíte necrosante causada por *Streptococcus pyogenes*. A destruição tecidual por *S. pyogenes* pode ocorrer em uma velocidade de cerca de 2 cm de tecido por hora – muito mais rápido do que o crescimento da bactéria.

Uma das enzimas responsáveis pela rápida disseminação é a estreptoquinase. As linhagens que produzem estreptoquinase digerem os coágulos de fibrina que o corpo utiliza para isolar uma infecção.

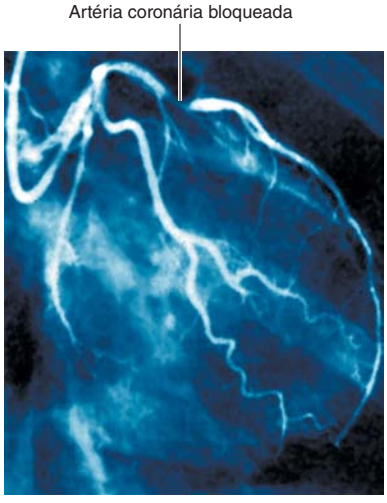


Figura A **Imagem de raio X de artérias coronárias.**

Figura B **Fasceíte necrosante.**

O que Louie e Ashley têm em comum?

Tanto Louie quanto Ashley foram afetados pela estreptoquinase. Louie teve uma experiência positiva: a enzima foi utilizada para hidrolisar o coágulo sanguíneo que estava bloqueando a artéria que conduz o fluxo para o coração. Ashley, no entanto, foi afetada negativamente: a estreptoquinase produzida pela bactéria *S. pyogenes* destruiu parte do tecido de sua perna esquerda. Normalmente, o corpo produz uma enzima, denominada plasmina, que degrada os coágulos desnecessários. A estreptoquinase degrada o precursor corporal da plasmina, o plasminogênio (**Figura C**).

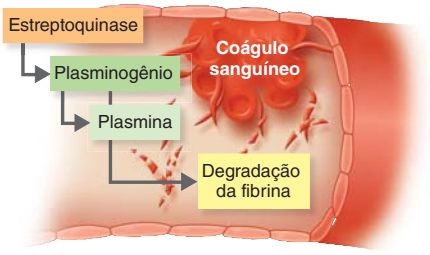


Figura C **Mecanismo de ação da estreptoquinase.**

Na década de 1950, médicos relataram o sucesso do uso da estreptoquinase no tratamento de bloqueios de artérias coronárias. A estreptoquinase tornou-se a terapia suporte para a digestão de coágulos sanguíneos quando a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou o seu uso, em 1982.

A estreptoquinase é produzida comercialmente a partir da bactéria *Streptococcus equisimilis* H46A. A enzima precisa ser purificada para assegurar a ausência de toxinas. O isolamento do gene da estreptoquinase também permitiu a produção da enzima por bactérias *E. coli* recombinantes.

(*exoenzimas*) e substâncias relacionadas. Essas substâncias químicas podem digerir o material entre as células e induzir a formação ou a degradação de coágulos sanguíneos, entre outras funções.

As **coagulases** são enzimas bacterianas que coagulam o fibrinogênio no sangue. O fibrinogênio, proteína plasmática produzida no fígado, é convertido em fibrina pela ação das coagulases, gerando a malha que forma o coágulo sanguíneo. Os coágulos de fibrina podem proteger a bactéria da fagocitose e isolá-la de outras defesas do hospedeiro. As coagulases são produzidas por alguns membros do gênero *Staphylococcus*, podendo estar envolvidas no processo de isolamento de abscessos produzidos por estafilococos. Contudo, alguns estafilococos que não produzem coagulases ainda podem ser virulentos. Nesses casos, as cápsulas podem ser mais importantes para a sua virulência.

As **cinases** bacterianas são enzimas que degradam a fibrina e, assim, digerem coágulos formados pelo organismo para isolar uma infecção. Uma das cinases mais conhecidas é a *fibrinolisina* (*estreptoquinase*), produzida por estreptococos, como o *Streptococcus pyogenes*. Ver quadro Aplicações da microbiologia. Outra cinase, a *estafilocinase*, é produzida por *Staphylococcus aureus*.

A **hialuronidase** é outra enzima secretada por certas bactérias, como os estreptococos. Ela hidrolisa o ácido hialurônico,

tipo de polissacarídeo que une certas células do corpo, particularmente em tecidos conectivos. Acredita-se que essa ação digestória esteja envolvida na necrose de ferimentos infectados e que ela auxilie na dispersão do microrganismo a partir de seu sítio inicial de infecção. A hialuronidase também é produzida por alguns clostrídios que causam gangrena gasosa. Para o uso terapêutico, a hialuronidase pode ser misturada a um fármaco para promover a disseminação do fármaco por um tecido do corpo.

Outra enzima, a **colagenase**, produzida por diversas espécies de *Clostridium,* facilita a disseminação da gangrena gasosa. A colagenase quebra a proteína colágeno, que forma os tecidos conectivos de músculos e de outros órgãos e tecidos.

Como defesa contra a aderência de patógenos a superfícies mucosas, o organismo produz uma classe de anticorpos, chamados de IgA. Entretanto, alguns patógenos possuem a capacidade de produzir enzimas, chamadas de **proteases IgA**, que podem destruir esses anticorpos. A bactéria *N. gonorrhoeae* tem essa habilidade, assim como a *N. meningitidis*, o agente causador da meningite meningocócica, e outros micróbios que infectam o sistema nervoso central.

Variação antigênica

A imunidade adaptativa refere-se às respostas de defesa específicas do corpo a uma infecção ou a antígenos (ver Capítulo 17). Na presença de antígenos, o organismo produz proteínas, denominadas anticorpos, que se ligam aos antígenos e os tornam inativos ou os destroem. No entanto, alguns patógenos podem alterar seus antígenos de superfície por meio de um processo denominado **variação antigênica**. Assim, quando o corpo monta uma resposta imune contra o patógeno, ele já alterou seus antígenos de forma a não ser mais reconhecido e afetado pelos anticorpos. Alguns micróbios podem ativar genes alternativos, o que resulta em mudanças antigênicas. A *N. gonorrhoeae*, por exemplo, tem em seu genoma diversas cópias do gene codificador da proteína Opa, resultando em células que apresentam diferentes antígenos que são expressos ao longo do tempo.

Uma grande variedade de microrganismos é capaz de apresentar variação antigênica. Exemplos incluem o vírus *influenza*, o agente causador da gripe; *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causador da gonorreia; e *Trypanosoma brucei gambiense,* o agente causador da tripanossomíase africana (doença do sono). Ver Figura 22.16, página 629.

Penetração no citoesqueleto das células do hospedeiro

Como previamente mencionado, os microrganismos aderem-se às células dos hospedeiros através de adesinas. Essa interação desencadeia cascatas de sinalização no hospedeiro, as quais ativam fatores que resultam na entrada de algumas bactérias na célula. O mecanismo é fornecido pelo citoesqueleto da célula hospedeira. O citoplasma eucariótico tem uma estrutura interna complexa (o citoesqueleto), que consiste em filamentos proteicos, chamados de microfilamentos, filamentos intermediários e microtúbulos (ver Capítulo 4). Um dos principais componentes do citoesqueleto é uma proteína denominada actina, utilizada por

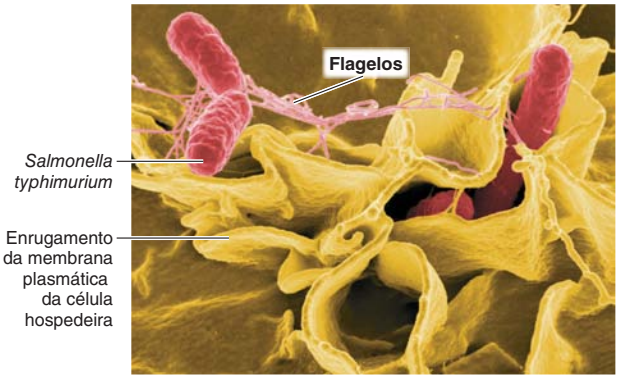


Figura 15.2 ***Salmonella*** **invadindo as células epiteliais do intestino em razão do enrugamento da membrana plasmática.**

P O que são invasinas?

alguns micróbios para entrar na célula hospedeira e por outros para se movimentar entre as diferentes células do hospedeiro.

Linhagens de *Salmonella* e *E. coli* entram em contato com a membrana plasmática das células do hospedeiro. Isso causa uma alteração drástica na membrana no ponto de contato. Os micróbios produzem proteínas de superfície, chamadas de **invasinas**, que causam o rearranjo dos filamentos de actina do citoesqueleto celular próximos ao ponto de contato bacteriano. Por exemplo, quando *S. typhimurium* entra em contato com a célula hospedeira, as invasinas do micróbio tornam a aparência da membrana plasmática semelhante a uma gota que se espalha ao atingir uma superfície sólida. Esse efeito, chamado de *enrugamento da membrana*, é o resultado da desorganização do citoesqueleto da célula hospedeira (**Figura 15.2**). O microrganismo mergulha em uma das dobras da membrana e é englobado pela célula hospedeira.

Uma vez dentro da célula hospedeira, certas bactérias, como espécies de *Shigella* e *Listeria*, podem utilizar a actina para propelir-se através do citoplasma da célula e de uma célula hospedeira para outra. A condensação da actina em uma das extremidades da bactéria a propele pelo citoplasma. As bactérias também entram em contato com as junções de membrana, que compõem uma rede de transporte entre as células hospedeiras. As bactérias usam uma glicoproteína, denominada *caderina*, que conecta as junções, a fim de se mover de uma célula à outra.

O estudo das numerosas interações entre os micróbios e o citoesqueleto da célula hospedeira é uma área muito intensa de investigação sobre os mecanismos de virulência.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual função a cápsula e a proteína M têm em comum? **15-4**
- Você esperaria que uma bactéria produzisse coagulase e cinase simultaneamente? **15-5**
- Muitas vacinas garantem anos de proteção contra uma doença. Por que a vacina contra a gripe (*influenza*) não oferece mais do que alguns meses de proteção? **15-6**
- Como a bactéria *E. coli* causa o enrugamento da membrana plasmática? **15-7**

Como os patógenos bacterianos danificam as células do hospedeiro

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **15-8** Descrever a função dos sideróforos.
- **15-9** Apresentar um exemplo de dano direto e compará-lo à produção de toxina.
- **15-10** Contrastar a natureza e os efeitos das exotoxinas e das endotoxinas.
- **15-11** Delinear os mecanismos de ação das toxinas A-B, das toxinas danificadoras de membranas, dos superantígenos e das genotoxinas.
- **15-12** Identificar a importância do ensaio de LAL.
- **15-13** Usando exemplos, descrever o papel dos plasmídeos e da lisogenia na patogenicidade.

Quando um microrganismo invade um tecido corporal, ele inicialmente encontra os fagócitos do hospedeiro. Se os fagócitos obtêm sucesso em destruir o invasor, nenhum outro dano é causado ao hospedeiro. Todavia, se o patógeno supera as defesas do hospedeiro, o microrganismo pode danificar as células de quatro formas básicas:

1. Utilizando os nutrientes do hospedeiro.
2. Causando danos diretos à região próxima ao local da invasão.
3. Produzindo toxinas, que são transportadas pelo sangue e pela linfa, que danificam sítios distantes do local inicial da invasão.
4. Induzindo reações de hipersensibilidade.

O quarto mecanismo é considerado em detalhes no Capítulo 19. Por enquanto, discutiremos apenas os três primeiros mecanismos.

Utilizando os nutrientes do hospedeiro: sideróforos

O ferro é necessário para o crescimento da maioria das bactérias patogênicas. Contudo, a concentração de ferro livre no corpo humano é muito pequena, uma vez que a maior parte do ferro encontra-se firmemente ligada a proteínas transportadoras de ferro, como a lactoferrina, a transferrina e a ferritina, bem como à hemoglobina. Essas proteínas são discutidas mais detalhadamente no Capítulo 16. Para obterem ferro, alguns patógenos secretam proteínas, chamadas de **sideróforos** (Figura 15.3). Os sideróforos são liberados no meio, onde removem o ferro das proteínas transportadoras através de uma ligação ainda mais intensa aos átomos de ferro. Quando o complexo sideróforo-ferro é formado, ele liga-se a receptores de sideróforos na superfície da bactéria, sendo absorvido por ela. Dessa forma, o ferro é levado para dentro da célula bacteriana. Em alguns casos, o ferro é liberado do complexo antes de entrar na bactéria, já em outros, o ferro entra na forma complexada.

Como alternativa à aquisição de ferro via sideróforos, alguns patógenos apresentam receptores que se ligam diretamente às proteínas transportadoras de ferro e à hemoglobina. Essas moléculas são absorvidas diretamente pela bactéria junto com o ferro. Além disso, é possível que algumas bactérias produzam toxinas (descritas em breve) quando os níveis de ferro estão baixos. As toxinas destroem as células do hospedeiro, liberando ferro e tornando-o disponível para a bactéria.

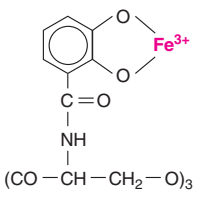


Figura 15.3 Estrutura da enterobactina, tipo de sideróforo bacteriano. O ferro (Fe^{3+}) é indicado em vermelho.

P Qual é a importância dos sideróforos?

Dano direto

Uma vez que os patógenos se aderem às células do hospedeiro, eles podem causar danos diretos, à medida que usam essas células para a obtenção de nutrientes e geram produtos residuais. Quando os patógenos metabolizam e se multiplicam nas células, elas normalmente se rompem. Muitos vírus e algumas bactérias e protozoários intracelulares que se desenvolvem dentro das células do hospedeiro são liberados quando as células se rompem. Após sua liberação, os patógenos que lisam as células podem se dispersar para outros tecidos em números ainda maiores. Algumas bactérias, como *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* e *Neisseria gonorrhoeae*, podem induzir as células epiteliais do hospedeiro a englobá-las por um processo semelhante à fagocitose. Elas podem romper as células hospedeiras à medida que passam por elas e podem, então, ser liberadas da célula por um processo de fagocitose reversa, permitindo às bactérias que entrem em outras células. Algumas bactérias também podem penetrar na célula hospedeira pela excreção de enzimas e por sua própria mobilidade. Esses processos de penetração podem, por si só, danificar as células do hospedeiro. A maioria dos danos causados pelas bactérias, no entanto, ocorre pela ação das toxinas.

Produção de toxinas

As **toxinas** são substâncias venenosas produzidas por certos microrganismos. Muitas vezes, são o fator primário que contribui para as propriedades patogênicas desses micróbios. A capacidade dos microrganismos de produzir toxinas é chamada de **toxi-**

Caso clínico

A Dra. Santos suspeita da síndrome tóxica do segmento anterior (STSA), isto é, uma reação a uma toxina ou outra substância química. A STSA é causada por (1) substâncias químicas em instrumentos cirúrgicos, resultante de limpeza insuficiente ou imprópria; (2) produtos introduzidos no olho durante a cirurgia, como soluções de lavagem ou medicamentos; ou (3) outras substâncias que entram em contato com o olho durante ou após a cirurgia, como pomadas tópicas ou talco das luvas cirúrgicas.

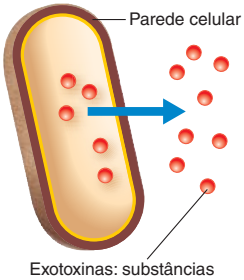
Por que a Dra. Santos suspeita de uma intoxicação e não de uma infecção?

FIGURA DE BASE 15.4

Mecanismos das exotoxinas e das endotoxinas

exotoxinas

São proteínas produzidas no interior de bactérias patogênicas, mais comumente bactérias gram-positivas, como parte de seu crescimento e metabolismo. As exotoxinas são, então, secretadas no meio circundante durante a fase log.

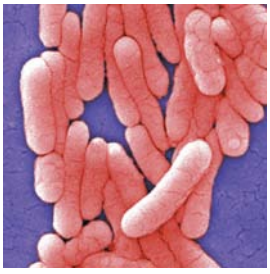


Clostridium botulinum, exemplo de bactéria gram-positiva que produz exotoxinas

SEM 5 mm

endotoxinas

Consistem na porção lipídica dos lipopolissacarídeos (LPS) que fazem parte da membrana externa da parede celular de bactérias gram-negativas (lipídeo A). As endotoxinas são liberadas quando a bactéria morre e ocorre a lise ou o rompimento da parede celular.



Salmonella typhimurium, exemplo de bactéria gram-negativa que produz endotoxinas

SEM 5 mm

CONCEITOS-CHAVE

- As toxinas podem ser classificadas em dois tipos gerais: exotoxinas e endotoxinas.
- As toxinas bacterianas podem causar danos às células do hospedeiro.
- As toxinas podem induzir uma resposta inflamatória no hospedeiro, bem como ativar o sistema complemento.
- Algumas bactérias gram-negativas podem liberar quantidades diminutas de endotoxinas, as quais podem estimular a imunidade natural.

genicidade. As toxinas transportadas pelo sangue ou pela linfa podem causar efeitos graves e muitas vezes fatais. Algumas toxinas geram febre, distúrbios cardiovasculares, diarreia e choque. As toxinas também podem inibir a síntese proteica, destruir células e vasos sanguíneos e danificar o sistema nervoso central, causando espasmos. Das cerca de 220 toxinas bacterianas conhecidas, aproximadamente 40% causam doenças decorrentes dos danos às membranas das células eucarióticas. O termo **toxemia** refere-se à presença de toxinas no sangue. As toxinas podem ser de dois tipos principais, com base em sua posição relativa à célula microbiana: exotoxinas e endotoxinas. As **intoxicações** são causadas pela presença de uma toxina, não pelo crescimento microbiano.

Exotoxinas

As **exotoxinas** são produzidas no interior de algumas bactérias como parte de seu crescimento e metabolismo, e são secretadas pela bactéria no meio circundante ou liberadas após a lise da célula (**Figura 15.4**). *Exo-* significa "fora", o que, nesse contexto, refere-se ao fato de que as exotoxinas são secretadas para o exterior das células bacterianas responsáveis pela sua produção. As exotoxinas são proteínas, e muitas são enzimas que catalisam apenas certas reações bioquímicas. Em razão da natureza enzimática da maioria das exotoxinas, mesmo pequenas quantidades são bastante perigosas, pois podem agir várias vezes seguidas. As bactérias que produzem exotoxinas podem ser gram-positivas ou gram-negativas. Os genes que codificam a maioria (e talvez todas) das exotoxinas são carreados em plasmídeos bacterianos ou fagos. Como as exotoxinas são solúveis em fluidos corporais, elas podem difundir-se facilmente no sangue, sendo rapidamente transportadas por todo o corpo.

As exotoxinas agem destruindo determinadas partes das células do hospedeiro ou inibindo certas funções metabólicas. Elas são altamente específicas em relação aos seus efeitos teciduais e estão entre as substâncias mais letais conhecidas. Apenas 1 miligrama da exotoxina botulínica é suficiente para matar

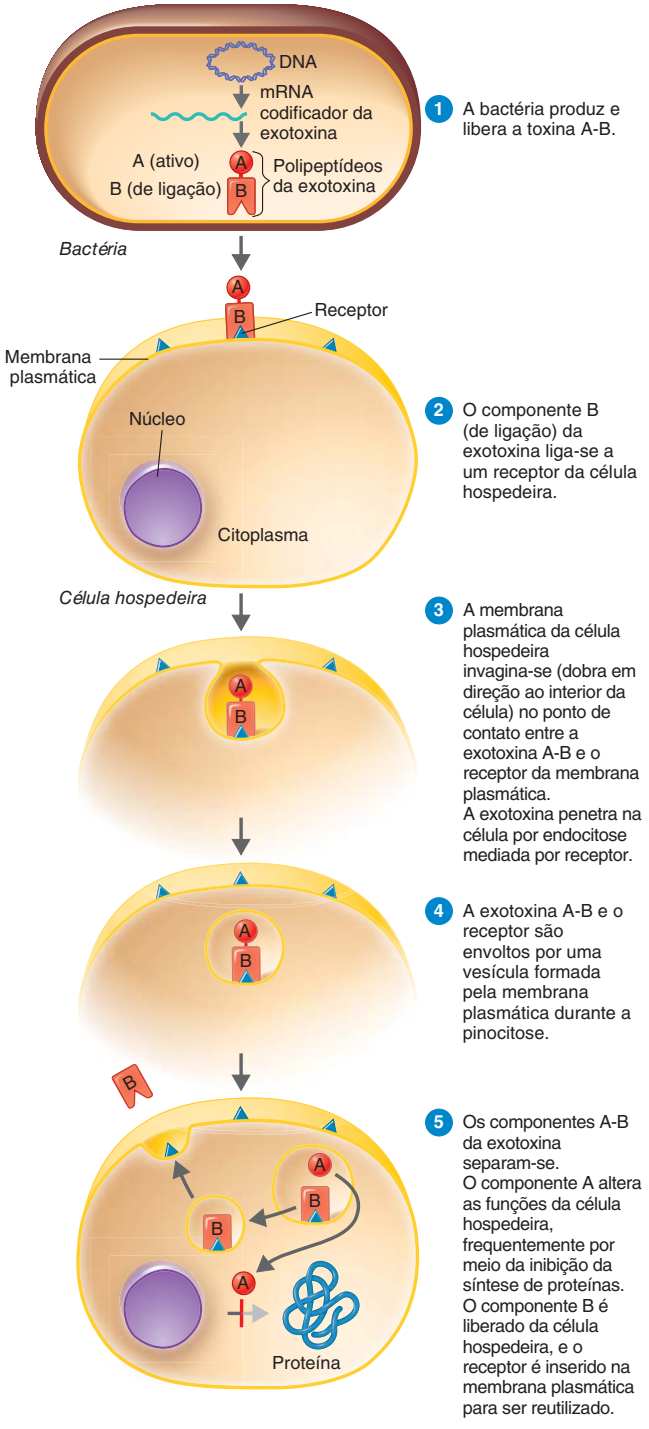


Figura 15.5 A ação de uma exotoxina A-B. Um modelo proposto para o mecanismo de ação da toxina diftérica.

P Por que ela é chamada de toxina A-B?

1 milhão de cobaias. Felizmente, apenas algumas espécies bacterianas são capazes de produzir exotoxinas tão potentes.

Doenças causadas por bactérias que produzem exotoxinas frequentemente são causadas por quantidades mínimas dessas substâncias, e não pela bactéria em si. São as exotoxinas que produzem os sinais e os sintomas específicos da doença. Assim, as exotoxinas são doença-específicas. Por exemplo, o botulismo normalmente é provocado pela ingestão da exotoxina, e não devido a uma infecção bacteriana. De maneira semelhante, a intoxicação alimentar estafilocócica, como o próprio nome diz, é uma *intoxicação*, e não uma infecção.

O organismo produz anticorpos, denominados **antitoxinas**, que promovem imunidade contra exotoxinas. Quando as exotoxinas são inativadas por calor ou pelo uso de formaldeído, iodo ou outra substância química, não podem mais causar doença, porém ainda são capazes de estimular o sistema imune a produzir antitoxinas. Essas exotoxinas alteradas são chamadas de **toxoides**. Quando os toxoides são injetados no corpo, como uma vacina, estimulam a produção de antitoxinas, gerando imunidade. A difteria e o tétano podem ser prevenidos pela vacinação com toxoides.

Nomeando as exotoxinas As exotoxinas são nomeadas com base em diversas características. Uma delas é o tipo de célula hospedeira afetada pela toxina. Por exemplo, as *neurotoxinas* afetam as células nervosas, as *cardiotoxinas* afetam as células cardíacas, as *hepatotoxinas* afetam as células hepáticas, as *leucotoxinas* afetam os leucócitos, as *enterotoxinas* afetam as células que revestem o trato gastrintestinal e as *citotoxinas* afetam uma ampla variedade de células. Algumas exotoxinas são nomeadas a partir da doença à qual estão associadas. Exemplos incluem a *toxina diftérica* (que causa a difteria) e a *toxina tetânica* (que causa o tétano). Outras exotoxinas são nomeadas de acordo com a bactéria específica que produz cada uma delas, por exemplo, *toxina botulínica* (*Clostridium botulinum*) e *enterotoxina colérica* (*Vibrio cholerae*).

Tipos de exotoxinas As exotoxinas são divididas em três tipos principais com base em sua estrutura e função: (1) toxinas A-B, (2) toxinas danificadoras de membrana e (3) superantígenos.

Toxinas A-B As **toxinas A-B** foram as primeiras a serem intensamente estudadas e são assim denominadas por consistirem em duas partes, designadas A e B, e ambas são polipeptídeos. A maioria das exotoxinas é A-B. A porção A é o componente ativo (enzima), e a porção B é o componente de ligação. Um exemplo de toxina A-B é a toxina diftérica, ilustrada na **Figura 15.5**.

Toxinas danificadoras de membrana As **toxinas danificadoras de membrana** causam a lise da célula hospedeira pela degradação da membrana plasmática. Algumas toxinas agem pela formação de canais proteicos na membrana plasmática, ao passo que outras degradam a porção fosfolipídica da membrana. A exotoxina lítica do *Staphylococcus aureus* é um exemplo de exotoxina que forma canais, ao passo que a toxina de *Clostridium perfringens* é um exemplo de exotoxina que degrada fosfolipídeos. As toxinas que degradam membranas contribuem para a virulência pela morte de células do hospedeiro, sobretudo fagócitos, e também por auxiliar as bactérias a escaparem de vesículas no interior dos fagócitos (fagossomos) para o citoplasma da célula hospedeira.

As toxinas danificadoras de membrana que destroem leucócitos fagocíticos (glóbulos brancos) são chamadas de **leucocidinas** e agem pela formação de canais proteicos. As leucocidinas também são ativas contra macrófagos, que são fagócitos teciduais. A maioria das leucocidinas é produzida

Tabela 15.2 Doenças causadas por exotoxinas

Doença	Bactéria	Tipo de exotoxina	Mecanismo
Botulismo	*Clostridium botulinum*	A-B	A neurotoxina impede a transmissão de impulsos nervosos, resultando em paralisia flácida.
Tétano	*Clostridium tetani*	A-B	A neurotoxina bloqueia os impulsos nervosos da via de relaxamento muscular, resultando em contrações descontroladas dos músculos.
Difteria	*Corynebacterium diphtheriae*	A-B	A citotoxina inibe a síntese proteica, principalmente em células nervosas, cardíacas e renais.
Síndrome da pele escaldada	*Staphylococcus aureus*	A-B	Uma exotoxina causa a separação e a descamação das camadas da pele.
Cólera	*Vibrio cholerae*	A-B	A enterotoxina causa a secreção de grandes quantidades de fluidos e eletrólitos, resultando em diarreia.
Diarreia dos viajantes	*Escherichia coli* enterotoxigênica e *Shigella* spp.	A-B	A enterotoxina causa a secreção de grandes quantidades de fluidos e eletrólitos, resultando em diarreia.
Antraz	*Bacillus anthracis*	A-B	Dois componentes A entram na célula pelo componente B. As proteínas A induzem choque e diminuem as respostas imunes do hospedeiro.
Gangrena gasosa e intoxicação alimentar	*Clostridium perfringens* e outras espécies de *Clostridium*	Toxina danificadora de membrana	Uma exotoxina (citotoxina) causa destruição maciça de hemácias (hemólise); outra exotoxina (enterotoxina) está relacionada à intoxicação alimentar, que resulta em diarreia.
Diarreia associada a antibióticos	*Clostridium difficile*	Toxina danificadora de membrana	A enterotoxina causa a secreção de grandes quantidades de fluidos e eletrólitos, resultando em diarreia; a citotoxina provoca a desorganização do citoesqueleto das células do hospedeiro.
Intoxicação alimentar	*Staphylococcus aureus*	Superantígeno	A enterotoxina causa a secreção de grandes quantidades de fluidos e eletrólitos, resultando em diarreia.
Síndrome do choque tóxico (SCT)	*Staphylococcus aureus*	Superantígeno	A toxina causa secreção de fluidos e eletrólitos de vasos capilares, resultando em diminuição do volume sanguíneo e queda da pressão arterial.
Câncer estomacal	*Helicobacter* spp.	Genotoxina	A toxina provoca quebras no DNA eucariótico.

por estafilococos e estreptococos. O dano causado aos fagócitos diminui a resistência do hospedeiro. As toxinas danificadoras de membrana que destroem hemácias, também pela formação de canais proteicos, são denominadas **hemolisinas**. Os estafilococos e os estreptococos são importantes produtores de hemolisinas. As hemolisinas produzidas pelos estreptococos são chamadas de **estreptolisinas**. Um tipo em particular, denominado estreptolisina O (SLO), recebe esse nome por ser inativado na presença de oxigênio atmosférico. Outro tipo de estreptolisina é chamado de estreptolisina S (SLS), por ser estável em um ambiente contendo oxigênio. Ambas as estreptolisinas podem causar a lise não apenas de hemácias, mas também de leucócitos (cuja função é eliminar os estreptococos) e de outras células do corpo.

Superantígenos Os **superantígenos** são antígenos que provocam uma resposta imune muito intensa. Eles são proteínas bacterianas. Por uma série de interações com várias células do sistema imune, os superantígenos estimulam, de forma não específica, a proliferação de células imunes denominadas células T. Essas células são tipos de leucócitos (linfócitos) que agem contra organismos e tecidos estranhos (em transplantes, neste último caso), e regulam a ativação e a proliferação de outras células do sistema imune. Em resposta aos superantígenos, as células T são estimuladas a liberar enormes quantidades de substâncias químicas, denominadas citocinas. As *citocinas* são pequenas moléculas proteicas produzidas por várias células do corpo, em especial células T, que regulam as respostas imunes e fazem a mediação da comunicação célula a célula (ver Capítulo 17, p. 470). Níveis excessivamente altos de citocinas liberadas pelas células T circulam pela corrente sanguínea e desencadeiam vários sintomas, como febre, náusea, vômito, diarreia e, às vezes, choque e até mesmo a morte. Os superantígenos bacterianos incluem as toxinas estafilocócicas, que causam a intoxicação alimentar e a síndrome do choque tóxico. Um resumo de algumas doenças provocadas pelas exotoxinas é mostrado na **Tabela 15.2**.

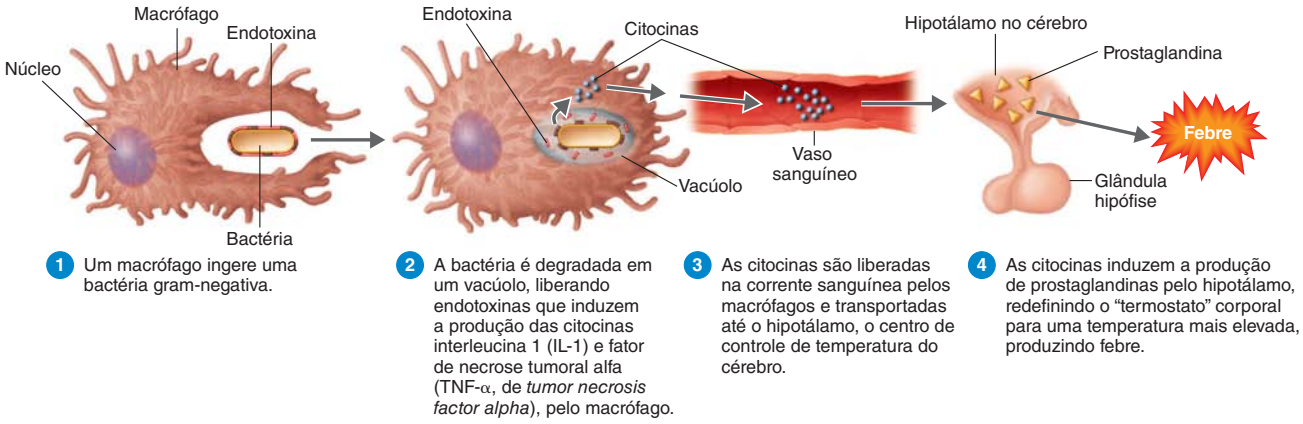


Figura 15.6 Endotoxinas e a resposta pirogênica. O mecanismo proposto pelo qual as endotoxinas causam febre.

P O que é uma endotoxina?

Genotoxinas Algumas bactérias gram-negativas, incluindo *Haemophilus ducreyi* e *Helicobacter* spp., produzem **genotoxinas**, que danificam o DNA. Essas toxinas causam mutações, interrompem a divisão celular e podem conduzir ao câncer. A primeira genotoxina bacteriana a ser descoberta foi a toxina citoletal distensiva. Essa toxina danifica o DNA eucariótico.

Endotoxinas

As **endotoxinas** diferem das exotoxinas de diversas formas. *Endo-* significa "dentro" e, nesse contexto, refere-se ao fato de que as endotoxinas estão localizadas no interior das células bacterianas. As endotoxinas são parte da porção externa da parede celular de bactérias gram-negativas (Figura 15.4). As bactérias gram-negativas têm uma membrana externa que circunda a camada de peptideoglicano da parede celular (ver Capítulo 4). Essa membrana externa consiste em lipoproteínas, fosfolipídeos e lipopolissacarídeos (LPS) (ver Figura 4.13c, p. 82). A porção lipídica do LPS, chamada de **lipídeo A**, é a endotoxina. Assim, as endotoxinas são lipopolissacarídeos, ao passo que as exotoxinas são proteínas.

As endotoxinas são liberadas durante a multiplicação bacteriana e quando as bactérias gram-negativas morrem e suas paredes celulares sofrem lise. Os antibióticos utilizados para tratar doenças causadas por bactérias gram-negativas podem lisar essas bactérias; essa reação causa a liberação de endotoxinas, o que pode levar a uma piora imediata dos sintomas. Entretanto, a condição do paciente normalmente melhora à medida que a endotoxina vai sendo degradada. As endotoxinas exercem seu efeito pelo estímulo de macrófagos, os quais, por sua vez, liberam citocinas em concentrações bastante elevadas. Nessas concentrações, as citocinas são tóxicas. Todas as endotoxinas produzem os mesmos sinais e sintomas, independentemente da espécie de microrganismo, embora nem sempre na mesma intensidade. Esses sintomas incluem calafrios, febre, fraqueza, dores generalizadas e, em alguns casos, choque e até mesmo morte. As endotoxinas também podem induzir o aborto.

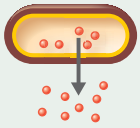
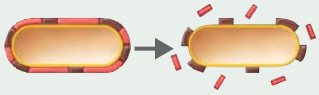
Outra consequência da presença de endotoxinas é a ativação das proteínas envolvidas na coagulação sanguínea, causando a formação de pequenos coágulos. Esses coágulos obstruem os vasos capilares, e o decréscimo no suprimento de sangue resultante induz a morte tecidual. Essa condição é conhecida como *coagulação intravascular disseminada* (*CID*).

Acredita-se que a febre (resposta pirogênica) causada pelas endotoxinas ocorra conforme ilustrado na **Figura 15.6**.

A morte de células bacterianas causada pela lise ou por antibióticos também pode resultar em febre por esse mesmo mecanismo. O ácido acetilsalicílico e o acetaminofeno reduzem a febre por meio da inibição da síntese de prostaglandinas. (A função da febre no organismo é discutida no Capítulo 16, p. 455.) O termo **choque** refere-se a qualquer decréscimo da pressão sanguínea com risco à vida. O choque causado por bactérias é denominado **choque séptico**. Bactérias gram-negativas causam *choque endotóxico*. Assim como a febre, o choque produzido pelas endotoxinas está relacionado à secreção de citocinas pelos macrófagos. Com a fagocitose de bactérias gram-negativas, os fagócitos secretam o fator de necrose tumoral (TNF), às vezes chamado de *caquetina*. O TNF liga-se às células de muitos tecidos no corpo e altera seus metabolismos de diversas formas. Um dos efeitos do TNF é o dano aos capilares sanguíneos; sua permeabilidade é aumentada, e eles acabam perdendo grandes quantidades de fluidos. O resultado é uma queda na pressão sanguínea que leva ao choque. A pressão arterial baixa causa sérios efeitos nos rins, nos pulmões e no trato gastrintestinal. Além disso, a presença de bactérias gram-negativas, como o *Haemophilus influenzae* do tipo b, no líquido cerebrospinal causa a liberação de IL-1 e TNF. Essas citocinas, por sua vez, provocam o enfraquecimento da barreira hematencefálica que normalmente protege o sistema nervoso central de infecções. A barreira enfraquecida permite a entrada de mais fagócitos, mas também permite que mais bactérias penetrem na região, vindas da corrente sanguínea. Nos Estados Unidos, cerca de 3 em cada 1.000 indivíduos desenvolvem choque séptico a cada ano. Um terço dos pacientes morre em um mês, e quase a metade morre em seis meses.

As endotoxinas não promovem a formação de antitoxinas efetivas contra seu componente carboidrato. Anticorpos são produzidos, porém eles tendem a não controlar os efeitos da toxina; na verdade, em algumas circunstâncias, esses anticorpos podem até mesmo intensificar seu efeito.

Tabela 15.3 Exotoxinas e endotoxinas

Propriedade	Exotoxinas	Endotoxinas
		
Fonte bacteriana	Principalmente bactérias gram-positivas	Bactérias gram-negativas
Relação com o microrganismo	Produto metabólico de células em crescimento	Presentes no LPS da membrana externa da parede celular e liberadas com a destruição da célula ou durante a divisão celular
Química	Proteínas, normalmente compostas de duas partes (A-B)	Porção lipídica (lipídeo A) do LPS da membrana externa (lipopolissacarídeo)
Farmacologia (efeito no organismo)	Específica para uma estrutura ou função celular particular no hospedeiro (afeta principalmente funções celulares, neurônios e trato gastrintestinal)	Geral, causando febre, fraqueza, dores e choque; todas produzem os mesmos efeitos
Estabilidade ao calor	Instável; normalmente podem ser destruídas em temperaturas entre 60 a 80°C (exceto a enterotoxina estafilocócica)	Estável; podem suportar a autoclavação (121°C por uma hora)
Toxicidade (habilidade de causar doença)	Alta	Baixa
Geração de febre	Não	Sim
Imunologia (em relação aos anticorpos)	Podem ser convertidas em toxoides para imunização contra a toxina; neutralizadas por antitoxinas	Não são facilmente neutralizadas por antitoxinas; portanto, toxoides eficazes não podem ser produzidos para a imunização contra as toxinas
Dose letal	Pequena	Consideravelmente maior
Doenças representativas	Gangrena gasosa, tétano, botulismo, difteria, febre escarlatina	Febre tifoide, infecções do trato urinário e meningite meningocócica

Os microrganismos representativos que produzem endotoxinas incluem *Salmonella typhi* (o agente causador da febre tifoide), *Proteus* spp. (frequentemente envolvido em infecções urinárias) e *Neisseria meningitidis* (o agente causador da meningite meningocócica).

É importante dispor de testes sensíveis que possam identificar a presença de endotoxinas em fármacos, instrumentos médicos e fluidos corporais. Materiais esterilizados ainda podem conter endotoxinas, embora nenhuma bactéria viva possa ser cultivada a partir deles. Um dos testes laboratoriais utilizados é chamado de **ensaio de lisado de amebócitos de Limulus (LAL)**, que pode detectar até mesmo quantidades mínimas de endotoxina. A hemolinfa (sangue) do caranguejo-ferradura do Atlântico, *Limulus polyphemus*, contém leucócitos chamados de amebócitos, que têm uma grande quantidade de proteínas (lisado) que causam coagulação. Na presença de endotoxinas, os amebócitos da hemolinfa do caranguejo sofrem lise e liberam suas proteínas coagulantes. O coágulo gelatinoso resultante (precipitado) representa um teste positivo para a presença de endotoxinas. A intensidade da reação é medida pelo uso de um espectrofotômetro (ver Figura 6.21, p. 171).

A **Tabela 15.3** compara exotoxinas e endotoxinas.

Caso clínico

Uma infecção não poderia ter se desenvolvido tão rápido; as infecções geralmente levam de 3 a 4 dias para manifestarem sintomas. A Dra. Santos verifica se a autoclave utilizada para esterilizar os equipamentos oftalmológicos está funcionando normalmente, e se o iodo, antisséptico tópico de uso único, foi utilizado adequadamente. Para cada paciente foi utilizada uma nova ponteira estéril para a extração da córnea. A epinefrina utilizada durante a cirurgia e a solução enzimática para o banho ultrassônico, utilizada na limpeza dos instrumentos cirúrgicos, eram estéreis e, em cada cirurgia, foram usados medicamentos com diferentes números de lote. No entanto, a Dra. Santos sabe que a toxina se originou de algum lugar ou de algo associado às cirurgias. Embora a solução enzimática seja estéril, a Dra. Santos envia uma amostra da solução para o laboratório para um ensaio de LAL.

Por que a Dra. Santos enviou uma amostra da solução enzimática para um teste de LAL?

418 424 429 433 435

Plasmídeos, lisogenia e patogenicidade

Os plasmídeos são pequenas moléculas de DNA circulares não conectadas ao cromossomo bacteriano principal, capazes de se replicarem independentemente. (ver Capítulo 4, p. 90, e o Capítulo 8, p. 230.) Um grupo de plasmídeos, denominados fatores R (de resistência), é responsável pela resistência de alguns microrganismos aos antibióticos. Além disso, um plasmídeo pode transportar informações que determinam a patogenicidade de um micróbio. Exemplos de fatores de virulência que são codificados por genes plasmidiais são a neurotoxina tetânica, a enterotoxina termolábil e a enterotoxina estafilocócica D. Outros exemplos são a dextrana-sacarase (enzima produzida pelo *Streptococcus mutans* que está envolvida na cárie dentária), as adesinas e a coagulase produzidas pelo *Staphylococcus aureus* e um tipo de fímbria específica de linhagens enteropatogênicas de *E. coli*.

No Capítulo 13, vimos que alguns bacteriófagos (vírus que infectam bactérias) podem incorporar seu DNA ao cromossomo bacteriano, tornando-se um prófago e permanecendo em estado latente (não causando a lise da bactéria). Esse estado é chamado de *lisogenia*, e as células contendo um prófago são chamadas de lisogênicas. Um dos efeitos da lisogenia é que a célula bacteriana hospedeira e sua progênie podem apresentar novas propriedades codificadas pelo DNA do bacteriófago. Essa mudança nas características de um micróbio devido à presença de um prófago é chamada de **conversão lisogênica**. Em decorrência da conversão, a célula bacteriana passa ser imune a novas infecções pelo mesmo tipo de bacteriófago. Além disso, as células lisogênicas apresentam importância médica, pois algumas patogêneses bacterianas são causadas pelos prófagos que as bactérias contêm.

Entre os genes de bacteriófagos que contribuem para a patogenicidade estão os genes que codificam a toxina diftérica, a toxina eritrogênica, a enterotoxina estafilocócica A, a toxina pirogênica, a neurotoxina botulínica e a cápsula produzida pelo *Streptococcus pneumoniae*. O gene para a toxina Shiga na bactéria *E. coli* O157 também é codificado por um fago. Linhagens patogênicas de *Vibrio cholerae* carreiam fagos lisogênicos. Esses fagos podem transmitir o gene da toxina colérica para linhagens não patogênicas de *V. cholerae*, aumentando o número de bactérias patogênicas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a importância dos sideróforos? **15-8**
- Como a toxigenicidade se diferencia do dano direto? **15-9**
- Diferencie uma exotoxina de uma endotoxina. **15-10**
- A intoxicação alimentar pode ser dividida em duas categorias: infecção alimentar e intoxicação alimentar propriamente dita. Com base na produção de toxinas pelas bactérias, explique as diferenças entre as duas categorias. **15-11**
- Soluções de lavagem contendo *Pseudomonas* foram esterilizadas e usadas para lavar cateteres cardíacos. Após a cateterização, três pacientes desenvolveram febre, calafrios e hipotensão. Tanto a solução como os cateteres estavam estéreis. Por que os pacientes apresentaram essas reações? Como a solução deveria ter sido testada? **15-12**
- Como a lisogenia pode transformar a bactéria *E. coli*, normalmente inofensiva, em um patógeno? **15-13**

Propriedades patogênicas dos vírus

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

15-14 Listar nove efeitos citopáticos das infecções virais.

As propriedades patogênicas dos vírus dependem do acesso a um hospedeiro, da evasão de suas defesas e, em seguida, do desenvolvimento de lesão ou morte da célula do hospedeiro, enquanto se reproduzem.

Mecanismos virais para evasão das defesas do hospedeiro

Os vírus apresentam uma variedade de mecanismos que os permitem escapar da destruição pela resposta imune do hospedeiro (ver Capítulo 17, p. 469). Como exemplo, os vírus podem penetrar e se multiplicar no interior das células do hospedeiro, onde os componentes do sistema imune não podem alcançá-los. Os vírus obtêm acesso ao interior das células por apresentarem sítios de ligação para receptores presentes em suas células-alvo. Quando esse sítio de ligação se aproxima do receptor apropriado, o vírus pode ligar-se e penetrar na célula. Alguns vírus ganham acesso às células hospedeiras porque seus sítios de ligação mimetizam substâncias úteis a elas. Por exemplo, o sítio de ligação do vírus da raiva mimetiza o neurotransmissor acetilcolina. Assim, o vírus pode entrar na célula hospedeira juntamente com o neurotransmissor.

O vírus da Aids (HIV) apresenta estratégias ainda mais importantes, escondendo seus sítios de ligação da resposta imune e atacando diretamente os componentes do sistema imune. Como a maioria dos vírus, o HIV é célula-específico, ou seja, neste caso, ele infecta apenas células particulares que possuem um marcador de superfície, denominado proteína CD4. A maioria dessas células são células T (linfócitos T) do sistema imune. Os sítios de ligação do HIV são complementares à proteína CD4. A superfície do vírus é coberta de dobras, que formam sulcos e vales, e os sítios de ligação do HIV estão localizados no fundo desses sulcos. As proteínas CD4 são afiladas e compridas o suficiente para alcançar esses sítios de ligação, ao passo que as moléculas de anticorpos produzidas contra o HIV são muito grandes para fazerem contato com os sítios. Consequentemente, é difícil para esses anticorpos destruírem o HIV.

Efeitos citopáticos dos vírus

A infecção de uma célula hospedeira por um vírus animal geralmente leva a célula à morte. A morte pode ser causada pelo acúmulo de uma grande quantidade de vírus em multiplicação, pelos efeitos de proteínas virais na permeabilidade da membrana plasmática da célula hospedeira ou pela inibição da síntese de DNA, RNA ou proteínas celulares. Os efeitos visíveis da infecção viral são conhecidos como **efeitos citopáticos** (**ECPs**). Aqueles efeitos citopáticos que resultam na morte celular são chamados de *efeitos citocidas*, e aqueles que resultam em dano celular sem que ocorra morte são chamados de *efeitos não citocidas*. Os ECPs são usados para o diagnóstico de muitas infecções virais.

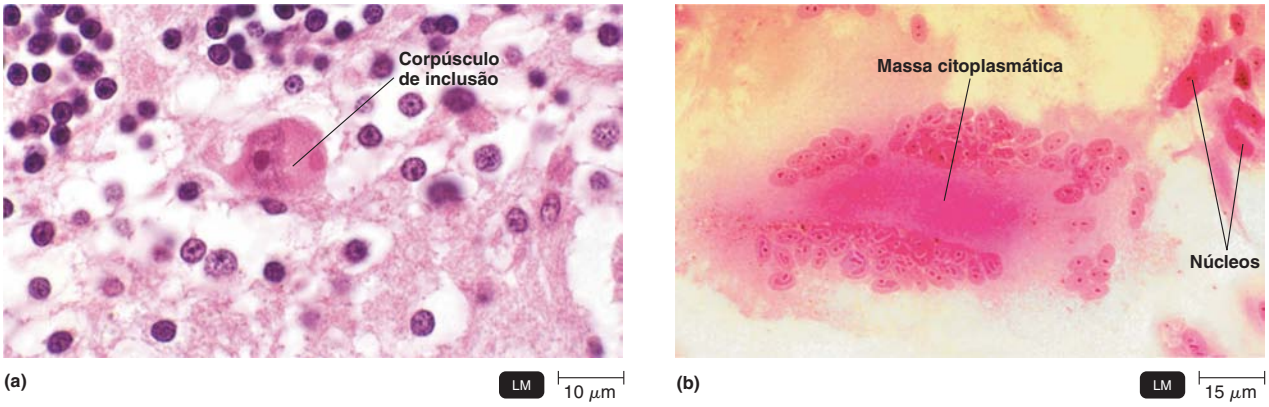


Figura 15.7 Alguns efeitos citopáticos dos vírus. **(a)** Corpúsculo de inclusão citoplasmático no tecido cerebral de uma pessoa que morreu de raiva. **(b)** Porção de um sincício (célula gigante), formado em uma célula infectada pelo vírus do sarampo. A massa citoplasmática provavelmente é formada pelos aparelhos de Golgi das células fusionadas.

P O que são efeitos citopáticos?

Os efeitos citopáticos variam de acordo com o vírus. Uma das diferenças é o ponto no ciclo da infecção viral em que o efeito ocorre. Algumas infecções virais resultam em mudanças precoces na célula hospedeira; em outras infecções, essas mudanças não são visualizadas até estágios bem mais tardios.

Um vírus pode produzir um ou mais dos seguintes ECPs:

1. A síntese macromolecular da célula hospedeira é interrompida. Alguns vírus, como o vírus *Herpes simplex**, bloqueiam irreversivelmente a mitose.
2. Os vírus induzem os lisossomos da célula hospedeira a liberarem suas enzimas, resultando na destruição de componentes intracelulares e na morte da célula.
3. **Corpúsculos de inclusão** são grânulos encontrados no citoplasma ou no núcleo de algumas células infectadas (**Figura 15.7a**). Esses grânulos são, muitas vezes, partes virais – ácidos nucleicos ou proteínas – que estão sendo montadas para formar os vírions. Os grânulos variam em tamanho, morfologia e propriedades de coloração. Eles são caracterizados por sua capacidade de coloração por corantes ácidos (acidófilos) ou básicos (basófilos). Outros corpúsculos de inclusão surgem nos sítios de síntese viral precoce, mas não contêm partículas virais completas ou seus componentes. Os corpúsculos de inclusão são importantes, pois podem auxiliar na identificação do agente causador de uma determinada infecção. Por exemplo, na maioria dos casos, o vírus da raiva produz corpúsculos de inclusão (corpúsculos de Negri) no citoplasma das células nervosas, e a sua presença no tecido cerebral de um animal tem sido utilizada como ferramenta diagnóstica para a identificação da raiva. Corpúsculos de inclusão diagnósticos também estão associados aos vírus do sarampo, vaccínia, varicela, herpes e adenovírus.
4. Ocasionalmente, várias células infectadas vizinhas fundem-se para formar uma grande célula multinucleada, chamada de **sincício** (Figura 15.7b). Essas células gigantes são produzidas a partir da infecção por vírus que causam doenças como o sarampo, a caxumba e o resfriado comum.
5. Algumas infecções virais resultam em mudanças nas funções da célula hospedeira, sem mudanças visíveis nas células infectadas. Por exemplo, quando o vírus do sarampo se liga ao seu receptor celular, denominado CD46, o CD46 induz a célula a reduzir a produção de uma citocina, chamada de IL-12, diminuindo a capacidade do hospedeiro de combater a infecção. Ver quadro no Capítulo 17, página 471.
6. Muitas infecções virais induzem mudanças antigênicas na superfície das células infectadas. Essas mudanças geram uma resposta de anticorpos do hospedeiro contra as células infectadas e marcam essas células para a destruição pelo sistema imune do hospedeiro.
7. Alguns vírus induzem mudanças cromossômicas na célula hospedeira. Algumas infecções virais, por exemplo, causam danos nos cromossomos celulares, principalmente a ruptura desses cromossomos. Com frequência, os oncogenes (genes causadores de câncer) podem ser carreados ou ativados por um vírus.
8. Os vírus capazes de causar câncer *transformam* as células hospedeiras, conforme discutido no Capítulo 13. A transformação resulta em células anormais, fusiformes, que não reconhecem a **inibição por contato**, ou seja, as células não interrompem o seu crescimento ao estabelecerem um contato com outras células. (**Figura 15.8**). A perda da inibição por contato resulta no crescimento celular descontrolado.
9. Algumas células infectadas por vírus produzem substâncias chamadas de **interferons** alfa e beta. A infecção viral induz as células a produzirem esses interferons; no entanto, eles são codificados pelo DNA da célula hospedeira. Os interferons alfa e beta protegem as células vizinhas não

*N. de R.T. Lembrando que a nomenclatura correta desses vírus é *Human herpesvirus* (1 ou 2)

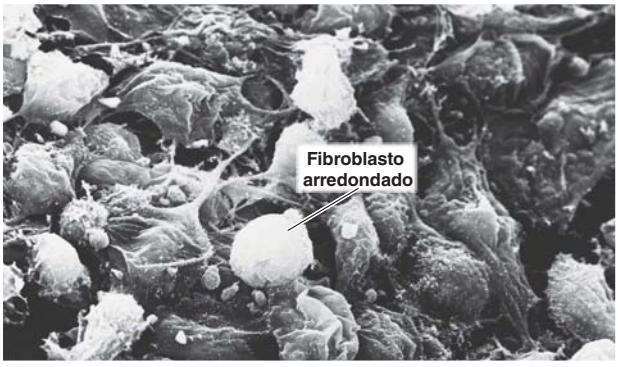


Figura 15.8 Fibroblastos humanos transformados pelo vírus do sarcoma de Rous. Os fibroblastos normais crescem como células planas e difusas.

P O que é inibição por contato?

infectadas da infecção viral por meio de duas maneiras: (1) inibem a síntese de proteínas virais e da célula hospedeira; e (2) destroem as células hospedeiras infectadas pelo vírus por apoptose (morte celular programada). Contudo, quase todos os vírus possuem mecanismos para escapar da ação dos interferons via bloqueio parcial de sua síntese.

Alguns vírus representativos que causam efeitos citopáticos são apresentados na **Tabela 15.4**. Na Parte IV deste livro, discutiremos as propriedades patológicas dos vírus em mais detalhes.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Defina *efeito citopático* e apresente cinco exemplos. **15-14**

Propriedades patogênicas de fungos, protozoários, helmintos e algas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

15-15 Discutir as causas dos sintomas de doenças provocadas por fungos, protozoários, helmintos e algas.

Esta seção descreve alguns efeitos patológicos gerais de doenças causadas por fungos, protozoários, helmintos e algas em seres humanos. Doenças específicas causadas por fungos, protozoários e helmintos, bem como suas propriedades patológicas, serão discutidas em detalhes nos Capítulos 21 a 26.

Fungos

Embora os fungos causem doenças, eles não possuem um conjunto de fatores de virulência bem definido. Alguns fungos possuem produtos metabólicos que são tóxicos ao hospedeiro humano. Nesses casos, entretanto, a toxina é apenas uma causa indireta da doença, uma vez que o fungo já está crescendo no hospedeiro ou sobre ele. Infecções fúngicas crônicas, como o pé de atleta, também podem provocar uma resposta alérgica no hospedeiro.

Tricotecenos são toxinas fúngicas que inibem a síntese proteica em células eucarióticas. A ingestão dessas toxinas causa cefaleias, calafrios, náuseas graves, vômito e distúrbios visuais. Essas toxinas são produzidas pelos fungos *Fusarium* e *Stachybotrys*, que crescem em grãos e no revestimento de gesso utilizado nas paredes de casas.

Existem evidências de que alguns fungos possuem fatores de virulência. Dois fungos que podem causar infecções cutâneas, *Candida albicans* e *Trichophyton*, secretam proteases. Essas enzimas podem modificar as membranas celulares do hospedeiro, permitindo a aderência do fungo. *Cryptococcus neoformans* é um fungo que causa um tipo de meningite; o organismo produz uma cápsula que o auxilia na resistência à fagocitose. Alguns fungos se tornaram resistentes a fármacos antifúngicos ao reduzirem a síntese de receptores para elas.

A doença chamada de ergotismo, comum na Europa durante a Idade Média, é causada por uma toxina produzida por um patógeno de plantas ascomiceto, *Claviceps purpurea*, que cresce em grãos. A toxina fica contida em um **esclerócio**, uma porção altamente resistente do micélio do fungo que pode ser destacada. A toxina em si, o **ergot**, é um alcaloide que pode causar alucinações semelhantes àquelas induzidas pelo consumo de LSD (ácido lisérgico dietilamida, de *lysergic acid diethylamide*); de fato, o ergot é uma fonte natural de LSD. O ergot também causa a constrição dos vasos capilares e pode causar gangrena nos membros ao impedir a circulação apropriada do sangue no corpo. Embora o *C. purpurea* ainda cresça ocasionalmente em culturas de grãos, as técnicas modernas de moagem normalmente removem os esclerócios.

Diversas outras toxinas são produzidas por fungos que crescem em grãos ou em outras plantas. Por exemplo, ocasionalmente a manteiga de amendoim é retirada do mercado devido às quantidades excessivas de **aflatoxina**, que tem propriedades carcinogênicas. A aflatoxina é produzida durante o crescimento do fungo *Aspergillus flavus*. Quando ingerida, ela pode ser alterada no corpo humano para um composto mutagênico.

Alguns cogumelos produzem toxinas fúngicas, denominadas **micotoxinas**. Exemplos são a **faloidina** e a **amanitina**, produzidas pelo cogumelo *Amanita phalloides*, comumente

Tabela 15.4 Efeitos citopáticos de alguns vírus selecionados

Vírus (gênero)	Efeito citopático
Poliovírus (*Enterovirus*)	Citocida (morte celular)
Vírus que causa verrugas genitais (*Papillomavirus*)	Corpúsculos de inclusão acidófilos no núcleo
Adenovírus (*Mastadenovirus*)	Corpúsculos de inclusão basófilos no núcleo
Lyssavirus	Corpúsculos de inclusão acidófilos no citoplasma
CMV (*Cytomegalovirus*)	Corpúsculos de inclusão acidófilos no núcleo e no citoplasma
Vírus do sarampo (*Morbillivirus*)	Fusão celular
Poliomavírus	Transformação
HIV (*Lentivirus*)	Destruição de células T

conhecido como "chapéu da morte". Essas neurotoxinas são tão potentes que a ingestão de um cogumelo do gênero *Amanita* pode resultar em morte.

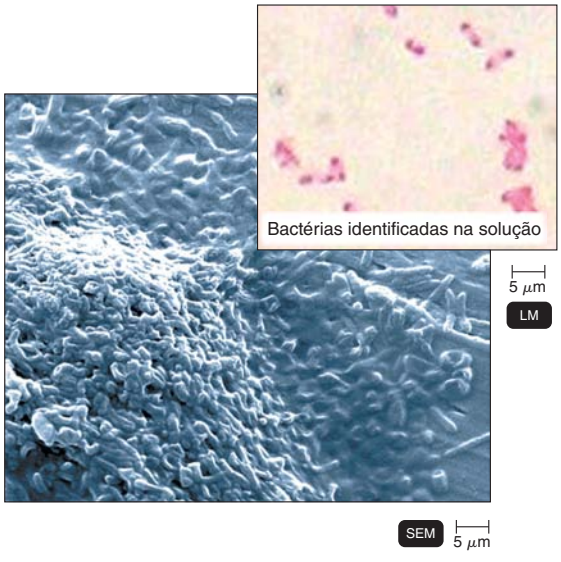
Protozoários

A presença de protozoários e de seus produtos residuais frequentemente gera sintomas de doença no hospedeiro (ver Tabela 12.4, p. 343). Alguns protozoários, como o *Plasmodium*, o agente causador da malária, invadem as células do hospedeiro e se reproduzem em seu interior, causando sua ruptura. O *Toxoplasma* liga-se aos macrófagos e entra na célula por fagocitose. O parasito é capaz de impedir a acidificação normal e a digestão do vacúolo fagocítico, permitindo, assim, o seu crescimento no interior do vacúolo. Outros protozoários, como *Giardia intestinalis*, o agente causador da giardíase, adere-se às células hospedeiras através de um disco de sucção (ver Figura 25.26, p. 733), digerindo as células e os fluidos teciduais.

Alguns protozoários podem escapar das defesas do hospedeiro e causar doença por intervalos de tempo bastante longos. Por exemplo, a *Giardia*, que causa diarreia, e o *Trypanosoma*, que causa a tripanossomíase africana (doença do sono), utilizam a variação antigênica (p. 423) para estarem sempre à frente na batalha contra o sistema imune do hospedeiro. O sistema imune está constantemente alerta para reconhecer substâncias estranhas, chamadas de antígenos. A presença de antígenos induz o sistema imune a produzir anticorpos para destruí-los (ver Capítulo 17). Quando o *Trypanosoma* é introduzido na corrente sanguínea por uma mosca tsé-tsé, ele produz e apresenta um antígeno específico. Em resposta, o organismo produz anticorpos contra aquele antígeno. Entretanto, dentro de duas semanas, o micróbio para de apresentar o antígeno original e passa a produzir e apresentar um diferente (ver Figura 22.16, p. 629). Assim, os anticorpos originais não são mais efetivos. Uma vez que o micróbio pode produzir até mil antígenos diferentes, essa infecção pode durar décadas.

Caso clínico

Embora a amostra fosse estéril, o resultado do teste laboratorial mostrou que a solução do banho ultrassônico era positiva para a presença de endotoxinas. Bactérias gram-negativas, como *Burkholderia*, encontradas em reservatórios de líquidos e em ambientes úmidos, podem colonizar as tubulações de água (ver figura) e, por sua vez, os recipientes laboratoriais utilizados para o armazenamento de água. Neste caso, as bactérias presentes nos biofilmes foram lavadas para o interior da solução enzimática.



Como as endotoxinas contaminaram as soluções estéreis?

418 424 429 433 435

Helmintos

A presença de helmintos também gera, com frequência, sintomas de doença no hospedeiro (ver Tabela 12.5, p. 352). Alguns desses organismos utilizam os tecidos do hospedeiro para seu próprio crescimento ou produzem grandes massas de parasitos. Em ambos os casos, o dano celular resultante provoca os sintomas. Um exemplo é o verme redondo *Wuchereria bancrofti*, o agente causador da elefantíase. Esse parasito bloqueia a circulação linfática, levando a um acúmulo de linfa, finalmente causando edemas grotescos nas pernas e em outras partes do corpo. Produtos residuais oriundos do metabolismo desses parasitos também podem contribuir para a geração dos sintomas da doença.

Algas

Algumas espécies de algas produzem neurotoxinas. Por exemplo, alguns gêneros de dinoflagelados, como o *Alexandrium*, possuem importância médica, pois produzem uma neurotoxina, chamada de **saxitoxina**. Embora os moluscos que se alimentam dos dinoflagelados produtores de saxitonina não apresentem sinais de doença, as pessoas que consomem os moluscos podem desenvolver paralisia por envenenamento por moluscos, com sintomas similares aos do botulismo. As agências de saúde pública frequentemente proíbem o consumo humano de mariscos durante as marés vermelhas (ver Figura 27.10, p. 782).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique um fator de virulência que contribui para a patogenicidade de cada um dos seguintes organismos: fungos, protozoários, helmintos e algas. **15-15**

Portas de saída

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

15-16 Diferenciar portas de entrada e portas de saída.

Da mesma forma que os micróbios penetram no corpo através de uma via preferencial, eles também deixam o organismo através de vias específicas, chamadas de **portas de saída**, em secreções, excreções, corrimentos ou tecidos que descamam. Em geral, as portas de saída estão relacionadas à parte do corpo que foi infectada, e os micróbios tendem a usar a mesma porta para entrada e saída. As portas de saída permitem que os patógenos se

15.9 FIGURA DE BASE Mecanismos microbianos de patogenicidade

Quando o equilíbrio entre o hospedeiro e o micróbio encontra-se a favor do micróbio, ocorre uma infecção ou doença. Conhecer os mecanismos de patogenicidade microbiana é fundamental para se compreender como os patógenos são capazes de superar as defesas do hospedeiro.

portas de entrada
- Membranas mucosas
  - Trato respiratório
  - Trato gastrintestinal
  - Trato urogenital
  - Conjuntiva
- Pele
- Via parenteral

Número de micróbios invasores

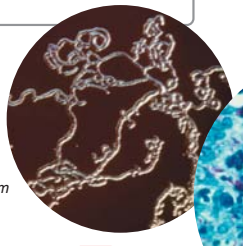
Aderência

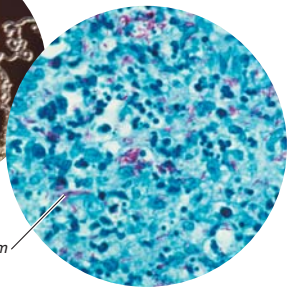
penetração ou evasão das defesas do hospedeiro
- Cápsulas
- Componentes da parede celular
- Enzimas
- Variação antigênica
- Invasinas
- Crescimento intracelular

danos às células hospedeiras
- Sideróforos
- Dano direto
- Toxinas
  - Exotoxinas
  - Endotoxinas
- Conversão lisogênica
- Efeitos citopáticos

portas de saída

Geralmente as mesmas utilizadas como portas de entrada para um determinado micróbio:
- Membranas mucosas
- Pele
- Via parenteral





CONCEITOS-CHAVE

- Diversos fatores são necessários para que um micróbio cause uma doença.
- Após a entrada no hospedeiro, a maioria dos patógenos adere-se aos tecidos do organismo, penetra ou evade suas defesas, danificando seus tecidos.
- Os patógenos geralmente deixam o corpo através de portas de saída específicas, que normalmente correspondem aos mesmos sítios utilizados inicialmente por eles para entrarem no hospedeiro.

disseminem por uma população, movendo-se de um hospedeiro suscetível para outro. Esse tipo de informação sobre a disseminação de uma doença é muito importante para os epidemiologistas (ver Capítulo 14).

As portas de saída mais comuns são os tratos gastrintestinal e respiratório. Muitos patógenos que vivem no trato respiratório deixam o organismo através de descargas nasais e bucais, expelidas durante a tosse ou o espirro. Esses microrganismos são encontrados em gotículas formadas por muco. Os patógenos que causam tuberculose, coqueluche, pneumonias, febre escarlatina, meningite meningocócica, varicela, sarampo, varíola e gripe são eliminados pela via respiratória. Outros patógenos saem pela via gastrintestinal, nas fezes ou na saliva. As fezes podem estar contaminadas com patógenos associados a salmonelose, cólera, febre tifoide, shigelose, disenteria amebiana e poliomielite. A saliva também pode conter patógenos, como os que causam a raiva, a caxumba e a mononuclose infecciosa.

Outra importante via de saída é o trato urogenital. Micróbios responsáveis por infecções sexualmente transmissíveis são encontrados em secreções provenientes do pênis e da vagina. A urina também pode conter os patógenos responsáveis pela febre tifoide e pela brucelose, que podem deixar o corpo pelo trato urinário. A pele ou ferimentos podem representar outra porta de saída. Infecções transmissíveis pela pele incluem bouba, impetigo, tíneas, herpes simples e verrugas. Drenos em ferimentos podem disseminar infecções para outras pessoas diretamente ou pelo contato com um fômite contaminado. O sangue infectado pode ser removido e, então, reinjetado em outra pessoa por picadas de insetos ou agulhas e seringas contaminadas, disseminando infecções em uma população. Exemplos de doenças transmissíveis por picada de insetos incluem a febre amarela, a peste bubônica, a tularemia e a malária. A Aids e a hepatite B podem ser transmitidas por seringas e agulhas contaminadas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais são as portas de saída mais frequentemente utilizadas? **15-16**

***

No próximo capítulo, examinaremos um grupo de defesas não específicas do hospedeiro contra doenças. Todavia, antes de prosseguirmos, examine a **Figura 15.9** cuidadosamente. Ela resume alguns dos conceitos-chave dos mecanismos microbianos de patogenicidade que discutimos neste capítulo.

Resolução do caso clínico

Embora o processo de autoclavação elimine as bactérias, as endotoxinas podem ser liberadas das células mortas, podendo contaminar as soluções durante o processo. Portanto, a solução enzimática foi a fonte da doença, mesmo ela sendo estéril.

A Dra. Santos trata os seus pacientes com prednisona, um fármaco anti-inflamatório tópico, e todos eles se recuperam completamente da reação. (Ela não prescreveu antibióticos, pois a STSA não é uma infecção.) A médica realiza uma reunião com a sua equipe para assegurar que os procedimentos corretos de esterilização estão sendo seguidos. Além disso, a Dra. Santos também salienta aos seus funcionários que a prevenção da STSA depende principalmente do uso de protocolos apropriados para a limpeza e a esterilização dos equipamentos cirúrgicos, e da atenção cuidadosa a todas as soluções, medicamentos e dispositivos oftalmológicos utilizados nos procedimentos cirúrgicos.

418 424 429 433 435

Resumo para estudo

Introdução (p. 417)

1. Patogenicidade é a capacidade de um patógeno de produzir uma doença, suplantando as defesas do hospedeiro.
2. Virulência é o grau de patogenicidade.

Como os microrganismos infectam o hospedeiro (pp. 418-421)

1. A via específica pela qual um patógeno em particular tem acesso ao corpo é chamada de porta de entrada.

Portas de entrada (pp. 418-419)

2. Muitos microrganismos podem penetrar as membranas mucosas da conjuntiva e dos tratos respiratório, gastrintestinal e urogenital.
3. A maioria dos micróbios não pode penetrar a pele intacta; eles penetram através de folículos pilosos e ductos sudoríparos.
4. Alguns microrganismos têm acesso aos tecidos por inoculação na pele e nas membranas mucosas via picadas de insetos, injeções e outros ferimentos. Essa via de penetração é chamada de via parenteral.

As portas de entrada preferenciais (pp. 419-420)

5. Muitos microrganismos podem causar doença somente quando entram no corpo através de suas portas de entrada específicas.

Números de micróbios invasores (p. 420)

6. A virulência pode ser expressa como a DL_{50} (dose letal para 50% dos hospedeiros inoculados) ou DI_{50} (dose infecciosa para 50% dos hospedeiros inoculados).

Aderência (pp. 420-421)

7. Projeções na superfície de um patógeno, chamadas de adesinas (ligantes), aderem-se a receptores complementares nas células do hospedeiro.
8. As adesinas podem ser glicoproteínas ou lipoproteínas e frequentemente estão associadas às fímbrias.
9. A manose é o receptor mais comum.
10. Os biofilmes podem fornecer aderência e resistência aos agentes microbianos.

Como os patógenos bacterianos ultrapassam as defesas do hospedeiro (pp. 421-423)

Cápsulas (p. 421)

1. Alguns patógenos têm cápsulas que impedem que sejam fagocitados.

Componentes da parede celular (p. 421)

2. As proteínas da parede celular podem facilitar a aderência ou impedir que o patógeno seja fagocitado.

Enzimas (pp. 421-423)

3. As infecções locais podem ser isoladas em um coágulo de fibrina formado pela enzima bacteriana coagulase.
4. As bactérias podem disseminar-se de uma infecção focal por cinases (que destroem os coágulos sanguíneos), hialuronidases (que destroem os mucopolissacarídeos que mantêm as células unidas) e colagenases (que hidrolisam o colágeno de tecidos conectivos).
5. As proteases IgA destroem os anticorpos IgA.

Variação antigênica (p. 423)

6. Alguns micróbios variam a expressão de antígenos, evitando, assim, os anticorpos do hospedeiro.

Penetração no citoesqueleto das células do hospedeiro (p. 423)

7. As bactérias podem produzir proteínas que alteram a actina do citoesqueleto das células hospedeiras, permitindo a entrada das bactérias nas células.

Como os patógenos bacterianos danificam as células do hospedeiro (pp. 424-430)

Utilizando os nutrientes do hospedeiro: sideróforos (p. 424)

1. As bactérias obtêm ferro do hospedeiro utilizando sideróforos.

Dano direto (p. 424)

2. As células do hospedeiro podem ser destruídas quando os patógenos metabolizam e se multiplicam em seu interior.

Produção de toxinas (pp. 424-429)

3. As substâncias venenosas produzidas por microrganismos são chamadas de toxinas; a toxemia refere-se à presença de toxinas no

sangue. A capacidade de produzir toxinas é chamada de toxigenicidade.

4. As exotoxinas são produzidas por bactérias e liberadas no meio circundante. As exotoxinas, e não as bactérias que as produzem, geram os sintomas da doença.
5. Os anticorpos produzidos contra as toxinas são chamados de antitoxinas.
6. As toxinas A-B consistem em um componente ativo, que inibe os processos celulares, e um componente de ligação, que liga as duas porções à célula-alvo. Exemplo: toxina diftérica.
7. As toxinas danificadoras de membranas causam a lise celular. Exemplo: hemolisina.
8. Os superantígenos causam a liberação de citocinas, as quais causam febre, náuseas e outros sintomas. Exemplo: toxina da síndrome do choque tóxico.
9. As genotoxinas alteram o DNA do hospedeiro.
10. As endotoxinas são lipopolissacarídeos (LPS), o componente lipídeo A da parede celular das bactérias gram-negativas.
11. A morte da célula bacteriana, os antibióticos e anticorpos podem causar a liberação de endotoxinas.
12. As endotoxinas causam febre (induzindo a liberação de interleucina 1) e choque (devido à redução da pressão arterial induzida por TNF).
13. O ensaio do lisado de amebócitos de *Limulus* (LAL) é usado para detectar endotoxinas em fármacos e em dispositivos médicos.

Plasmídeos, lisogenia e patogenicidade (p. 430)

14. Os plasmídeos podem carrear genes que conferem resistência a antibióticos e genes que codificam toxinas, cápsulas e fímbrias.
15. A conversão lisogênica pode resultar na aquisição de fatores de virulência pela bactéria, como toxinas ou cápsulas.

Propriedades patogênicas dos vírus (pp. 430-432)

1. Os vírus escapam das respostas imunes do hospedeiro multiplicando-se no interior das células.
2. Os vírus obtêm acesso às células do hospedeiro porque apresentam sítios de ligação para receptores presentes nas células.
3. Os sinais visíveis das infecções virais são chamados de efeitos citopáticos (ECPs).
4. Alguns vírus causam efeitos citocidas (morte celular), ao passo que outros causam efeitos não citocidas (dano sem a ocorrência de morte).
5. Os efeitos citopáticos incluem bloqueio da mitose, lise, formação de corpúsculos de inclusão, fusão celular, mudanças antigênicas, mudanças cromossômicas e transformação celular.

Propriedades patogênicas de fungos, protozoários, helmintos e algas (pp. 432-433)

1. Os sintomas de infecções fúngicas podem ser causados por cápsulas, toxinas e respostas alérgicas.
2. Os sintomas das doenças causadas por protozoários e helmintos podem ser provocados por danos aos tecidos do hospedeiro ou por produtos metabólicos residuais do parasito.
3. Alguns protozoários alteram seus antígenos de superfície enquanto crescem no interior do hospedeiro, evitando, assim, sua destruição pelos anticorpos.
4. Algumas algas produzem neurotoxinas que causam paralisia quando ingeridas por seres humanos.

Portas de saída (pp. 433-435)

1. Os patógenos deixam um hospedeiro via portas de saída.
2. Três portas de saída comuns incluem o trato respiratório, via tosse ou espirro; o trato gastrintestinal, via fezes ou saliva; e o trato urogenital, via secreções da vagina ou do pênis.
3. Os artrópodes e as seringas fornecem uma porta de saída para os micróbios que circulam no sangue.

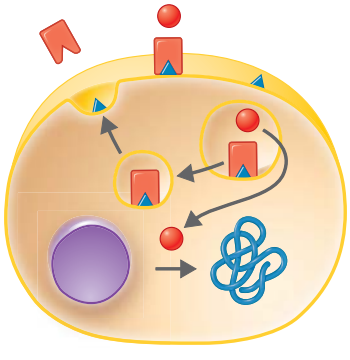
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Compare patogenicidade e virulência.
2. Como as cápsulas e os componentes da parede celular estão relacionados à patogenicidade? Dê exemplos específicos.
3. Descreva como hemolisinas, leucocidinas, coagulase, cinases, hialuronidase, sideróforos e proteases IgA podem contribuir para a patogenicidade.
4. Explique como os fármacos que se ligam a cada um dos itens a seguir podem afetar a patogenicidade:
   a. ferro no sangue do hospedeiro.
   b. fímbras de *Neisseria gonorrhoeae*
   c. proteína M de *Streptococcus pyogenes*
5. Compare e contraste os seguintes aspectos das endotoxinas e exotoxinas: fonte bacteriana, química, toxicidade e farmacologia. Dê um exemplo de cada toxina.
6. DESENHE Indique no diagrama como a toxina Shiga entra em uma célula humana e inibe a síntese de proteínas.



7. Descreva os fatores que contribuem para a patogenicidade de fungos, protozoários e helmintos.
8. Qual dos seguintes gêneros é o mais infeccioso?

Gênero	DI_{50}	Gênero	DI_{50}
Legionella	1 célula	*Shigella*	200 células
Salmonella	10^5 células	*Treponema*	52 células

9. Como os vírus e os protozoários evitam que as respostas imunes do hospedeiro os eliminem?
10. NOMEIE O gene *Opa* é utilizado na identificação desta bactéria produtora de endotoxina, que apresenta um bom crescimento nas condições de alta concentração de CO_2 encontradas no interior dos fagócitos.

Múltipla escolha

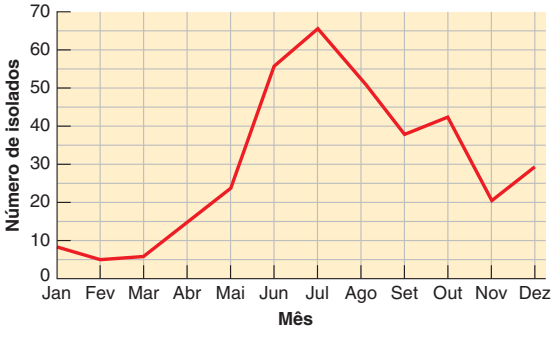
1. A remoção de plasmídeos reduz a virulência de qual dos seguintes organismos?
   a. *Clostridium tetani.*
   b. *Escherichia coli.*
   c. *Salmonella enterica.*
   d. *Streptococcus mutans.*
   e. *Clostridium botulinum*
2. Qual é a DL_{50} da toxina bacteriana testada no exemplo a seguir?

Diluição (µg/kg)	N° de animais mortos	N° de animais sobreviventes
a. 6	0	6
b. 12,5	0	6
c. 25	3	3
d. 50	4	2
e. 100	6	0

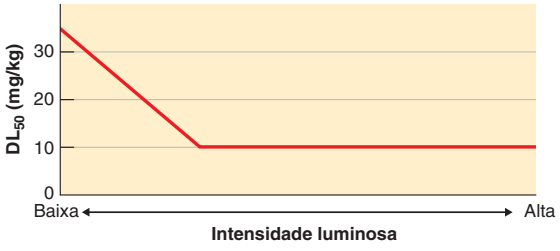
3. Qual das seguintes opções *não* é uma porta de entrada para patógenos?
   a. Membranas mucosas do trato respiratório.
   b. Membranas mucosas do trato gastrintestinal.
   c. Pele.
   d. Sangue.
   e. Via parenteral.
4. Todas as opções a seguir podem ocorrer durante uma infecção bacteriana. Qual poderia prevenir todas as outras?
   a. Vacinação contra fímbrias.
   b. Fagocitose.
   c. Inibição da digestão fagocítica.
   d. Destruição de adesinas.
   e. Alteração do citoesqueleto.
5. A DI_{50} para *Campylobacter* sp. é de 500 células; a DI_{50} para *Cryptosporidium* sp. é de 100 células. Qual das seguintes afirmativas é *falsa*?
   a. Ambos os micróbios são patogênicos.
   b. Ambos os micróbios produzem infecção em 50% dos hospedeiros inoculados.
   c. *Cryptosporidium* é mais virulento do que *Campylobacter.*
   d. *Campylobacter* e *Cryptosporidium* são igualmente virulentos e causam infecções no mesmo número de animais de teste.
   e. As infecções por *Cryptosporidium* são adquiridas mais facilmente do que as infecções por *Campylobacter*.
6. Uma bactéria encapsulada pode ser virulenta porque sua cápsula:
   a. resiste à fagocitose.
   b. é uma endotoxina.
   c. destrói os tecidos do hospedeiro.
   d. destrói as células do hospedeiro.
   e. não tem efeito, pois muitos patógenos não têm cápsulas, de forma que a cápsula não contribui para a virulência.
7. Um fármaco que se liga à manose em células humanas pode evitar:
   a. a entrada da enterotoxina colérica.
   b. a aderência da *E. coli* patogênica.
   c. a ação da toxina botulínica.
   d. a pneumonia estreptocócica.
   e. a ação da toxina diftérica.
8. As primeiras vacinas contra a varíola consistiam em tecidos infectados que eram esfregados na pele de uma pessoa saudável. O receptor dessa vacina normalmente desenvolvia infecções mais brandas de varíola, recuperava-se e permanecia imunizado por toda vida. Qual é a razão mais provável para que essa vacina não fosse a responsável pela morte de mais pessoas?
   a. A pele é a porta de entrada incorreta para o vírus que causa a varíola.
   b. A vacina consistia em uma forma atenuada do vírus.
   c. A varíola é normalmente transmitida via contato pele a pele.
   d. A varíola é um vírus.
   e. O vírus sofreu mutações.
9. Qual das opções a seguir *não* representa o mesmo mecanismo de evasão das defesas imunes do hospedeiro em relação às outras infecções?
   a. O vírus da raiva liga-se ao receptor para o neurotransmissor acetilcolina.
   b. A *Salmonella* adere-se ao receptor para o fator de crescimento epidérmico.
   c. O vírus *Epstein-Barr* (EB) liga-se ao receptor de complemento do hospedeiro.
   d. Os genes das proteínas de superfície de *Neisseria gonorrhoeae* sofrem mutações com frequência.
   e. Nenhuma das alternativas.
10. Qual das afirmações a seguir é verdadeira?
    a. O objetivo principal de um patógeno é matar o seu hospedeiro.
    b. A evolução seleciona os patógenos mais virulentos.
    c. Um patógeno de sucesso não mata seu hospedeiro antes de ser transmitido.
    d. Um patógeno de sucesso nunca mata o seu hospdeiro.

Análise

1. O gráfico a seguir mostra casos confirmados de *E. coli* enteropatogênicas. Por que a incidência é sazonal?



2. A cianobactéria *Microcystis aeruginosa* produz um peptídeo tóxico para os seres humanos. De acordo com o gráfico a seguir, quando essa bactéria é mais tóxica?



3. Quando injetada em ratos, a DI_{50} para *Salmonella typhimurium* é de 10^6 células. Se sulfonamidas são injetadas com a salmonela, a DI_{50} é de 35 células. Explique a mudança no valor da DI_{50}.
4. Como cada uma das seguintes estratégias contribui para a virulência do patógeno? Qual doença cada organismo causa?

Estratégia	Patógeno
Altera sua parede celular após a sua entrada no hospedeiro	*Yersinia pestis*
Utiliza a ureia para produzir amônia	*Helicobacter pylori*
Induz a produção de mais receptores pelo hospedeiro	*Rhinovirus*

Aplicações clínicas e avaliação

1. Em 8 de julho, uma mulher recebeu um antibiótico para uma sinusite presumida. Entretanto, sua condição piorou e ela ficou impossibilitada de comer por quatro dias em razão de dor intensa e imobilidade da mandíbula. Em 12 de julho, ela foi hospitalizada com espasmos faciais intensos. Ela relatou que em 5 de julho havia sofrido um pequeno ferimento na base do dedão do pé. Ela limpou o ferimento, mas não procurou auxílio médico. O que causou seus sintomas? Sua condição foi devida a uma infecção ou a uma intoxicação? Ela pode transmitir essa doença para outra pessoa?
2. Indique se cada um dos exemplos a seguir representa uma infecção ou uma intoxicação alimentar. Qual é o agente etiológico provável em cada caso?
   a. Oitenta e duas pessoas em Louisiana desenvolveram diarreia, náuseas, cefaleia e febre, de 4 horas a 2 dias após o consumo de camarões.
   b. Duas pessoas em Vermont apresentaram indisposição, náuseas, visão turva, dificuldade para respirar e dormência de 3 a 6 horas após o consumo de filé de barracuda, pescado na Flórida.
3. Pacientes com câncer que estão fazendo quimioterapia normalmente são *mais* suscetíveis a infecções. Contudo, um paciente recebendo um fármaco antitumoral que afeta os citoesqueletos das células eucarióticas se mostrou resistente à *Salmonella*. Proponha um possível mecanismo para a resistência.

Na clínica

Você é enfermeira(o) em uma unidade de emergência e está cuidando de Madge, mulher de 30 anos, que recebeu um transplante de rim. Ela atualmente faz tratamento para um choque séptico – o seu terceiro episódio dessa infecção em sua vida. Madge informa que desde a sua infância sempre foi muito suscetível a infecções recorrentes. Por essa razão, ela está especialmente grata que, até agora, o seu rim transplantado está funcionando bem e não demonstra sinais de rejeição ou danos. Você realiza alguns testes que mostram um quadro de leucocitose, níveis normais de anticorpos e deficiência de C6.

Dica: leia sobre resposta leucocitária a infecções, na página 448, sistema complemento, nas páginas 456 a 460, e ensaio para a detecção de complemento, no quadro Aplicações da microbiologia, na página 462.

16

Imunidade inata: defesas inespecíficas do hospedeiro

Pelo que foi discutido até agora, é possível notar que os microrganismos patogênicos são dotados de propriedades peculiares que lhes permitem causar doenças no momento oportuno. Se os microrganismos nunca encontrassem resistência do hospedeiro, ficaríamos constantemente doentes e, por fim, morreríamos de várias doenças após uma vida breve. Na maioria dos casos, entretanto, as defesas de nosso corpo impedem que isso ocorra. Algumas dessas defesas foram desenvolvidas para manter os microrganismos completamente fora do corpo, outras para removê-los, caso eles entrem, e ainda outras para combatê-los, caso eles permaneçam no corpo.

Neste capítulo, discutiremos as duas primeiras linhas de defesa contra patógenos, que chamamos de *defesas da imunidade inata*. A primeira é a nossa pele e as membranas mucosas. A segunda linha de defesa consiste em fagócitos, inflamação, febre e substâncias antimicrobianas produzidas pelo corpo. O Caso clínico deste capítulo descreve um problema que pode se desenvolver caso os fagócitos (em verde, na fotografia) não executem suas funções apropriadamente.

Ver, nas páginas 440 a 441, um **Panorama** de todo o sistema imune.

Um neutrófilo (em azul) fagocitando esporos de *Aspergillus* (em vermelho).

PANORAMA

Imunidade

Todos os dias o corpo humano trava uma batalha com pátogenos microbianos que precisam de um lugar para viver.

Primeira linha de defesa

A primeira linha de defesa mantém os patógenos fora do corpo ou os neutraliza antes que uma infecção se inicie. A pele, as membranas mucosas e determinadas substâncias antimicrobianas são parte dessas defesas.

Segunda linha de defesa

A segunda linha de defesa retarda ou limita as infecções quando a primeira linha de defesa falha. Ela inclui proteínas que produzem inflamação, a febre que aumenta a atividade das citocinas, além de fagócitos e células NK que atacam e destroem as células tumorais e aquelas infectadas por vírus.

Terceira linha de defesa

A terceira linha de defesa inclui os linfócitos, mostrados na tabela abaixo, que têm como alvo a destruição de patógenos específicos, quando as defesas de segunda linha falham em controlar as infecções. Incluem um componente de memória que permite ao corpo responder de forma mais eficiente ao mesmo patógeno no futuro.

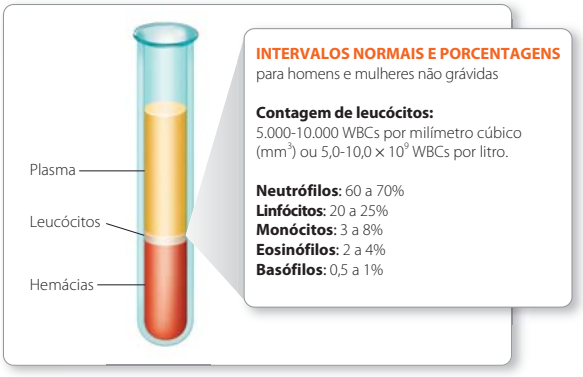
A primeira e a segunda linha de defesas fazem parte do **sistema imune inato**, ao passo que a terceira linha de defesa é chamada de **sistema imune adaptativo**. Muitos leucócitos (glóbulos brancos) coordenam os esforços no controle das infecções na segunda e terceira linhas da defesa imune.

Inata ou adaptativa	Tipo de célula	Descrição	Função
INATA	Basófilo	Granulócito	Libera histamina que causa inflamação.
	Eosinófilo	Granulócito	Destrói os parasitos por explosão oxidativa.
	Mastócito	Agranulócito	Destrói as células infectadas (frequentemente infectadas por vírus) via citólise ou apoptose.
AMBAS	Neutrófilo	Granulócito	Fagocita bactérias e fungos.
	Monócito	Agranulócito	Precursor dos macrófagos. Alguns macrófagos encontram-se fixados em certos órgãos, ao passo que outros se locomovem pelos tecidos, causando inflamação. Todos realizam fagocitose.
	Célula dendrítica	Muitas projeções de superfície	Fagocita bactérias e apresenta antígenos para células T na pele e nas mucosas respiratória e intestinal.
	Célula *natural killer* (NK)	Agranulócito (linfócito)	Destrói células tumorais e infectadas por vírus.
ADAPTATIVA	Plasmócito, célula B	Agranulócito (linfócito)	Reconhecem antígenos e produzem anticorpos.
	Células T Célula T auxiliar (T_H, de *T helper*) Linfócito T citotóxico (LTC) Célula T reguladora (T_{reg})	Agranulócito (linfócito)	As células T_H secretam citocinas. Elas são células $CD4^+$ que se ligam a moléculas de MHC classe II nas células apresentadoras de antígenos (APCs, de *antigen-presenting cells*). Os LTCs reconhecem e destroem células "não próprias" específicas. Eles são células $CD8^+$ que se ligam a moléculas de MHC classe I. As T_{reg} são células $CD4^+$ que destroem as células que não reconhecem corretamente as células "próprias".

O que um hemograma nos informa sobre a saúde de um paciente?

Contagem de leucócitos

A contagem de leucócitos (WBC, de *white blood cell*) mensura o número de leucócitos encontrados no sangue. Um teste relacionado, denominado contagem diferencial de leucócitos, realiza a contagem de forma mais detalhada, identificando a porcentagem de eosinófilos, basófilos, neutrófilos, monócitos e linfócitos. Contagens celulares anormais fornecem aos profissionais de saúde indícios importantes para o diagnóstico de infecções e outras condições.

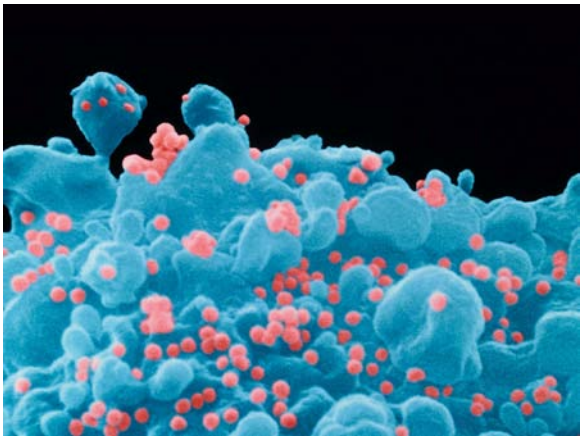


Alta contagem de leucócitos

Uma alta contagem de leucócitos demonstra que o paciente está produzindo uma quantidade de leucócitos maior do que a média. Em geral, isso ocorre quando o paciente está combatendo uma infecção bacteriana. Contagens elevadas também podem decorrer de distúrbios autoimunes que resultam em grande resposta inflamatória, como a artrite reumatoide, e da leucemia, um câncer do sangue. Alguns fármacos podem causar um aumento nas contagens de leucócitos como efeito colateral; estas incluem certos medicamentos para asma, como o albuterol, epinefrina, corticosteroides e o anticoagulante heparina.

Baixa contagem de leucócitos

Uma baixa contagem de leucócitos demonstra que o paciente apresenta menos leucócitos do que o esperado. Uma baixa contagem de neutrófilos, em particular, é instrutiva. Até mesmo as bactérias que geralmente vivem na boca e no trato digestório, sem exibirem patogenicidade, podem resultar em doença quando a contagem de neutrófilos do paciente cai abaixo de 500 neutrófilos por mm^3 de sangue. Contagens baixas podem resultar de infecções virais ou pneumonia. Também podem ser causadas por doenças autoimunes, como o lúpus; certos tipos de câncer, como o linfoma; e por radiação e outros tratamentos para o câncer. A contagem de leucócitos também pode ser baixa quando um paciente apresenta uma infecção bacteriana extremamente severa, como a septicemia. Por fim, numerosos fármacos também podem causar baixas contagens de leucócitos, incluindo uma variedade de antibióticos, diuréticos e medicamentos anticâncer.



▲ Célula T (em azul) infectada com HIV. As partículas virais (em cor-de-rosa) podem ser observadas brotando da célula infectada. O HIV infecta linfócitos T_H.

◀ O monitoramento periódico da contagem de leucócitos é usado para monitorar o tratamento de crianças que estejam combatendo a coqueluche uma infecção bacteriana. A rápida elevação da contagem de leucócitos tem sido associada a altas taxas de mortalidade entre crianças.

CONCEITOS-CHAVE

- A imunidade inata envolve a primeira linha e a segunda linha de defesa.
- A imunidade adaptativa envolve as defesas de terceira linha.
- As ações da imunidade inata são rápidas, mas não específicas. As ações da imunidade adaptativa são lentas, porém específicas para os patógenos, além de possuírem um componente de memória.

Conceito de imunidade

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **16-1** Diferenciar as imunidades inata e adaptativa.
- **16-2** Definir *receptores* semelhantes ao *Toll*.

Quando os micróbios atacam nossos corpos, nos defendemos utilizando vários mecanismos de imunidade. A **imunidade**, também chamada de **resistência**, é a capacidade de prevenir o surgimento de doenças causadas por micróbios ou por seus produtos, e de proteger contra agentes ambientais, como pólen, substâncias químicas e pelos de animais. A ausência de imunidade é chamada de **suscetibilidade**. Em geral, existem dois tipos de imunidade: inata e adaptativa. A **imunidade inata** refere-se às defesas que estão presentes ao nascimento. Elas estão sempre disponíveis para proporcionar respostas rápidas para nos proteger contra as doenças. A imunidade inata não envolve o reconhecimento de um micróbio específico. Além disso, a imunidade inata não apresenta resposta de memória, isto é, uma reação imune mais rápida e mais forte ao mesmo micróbio em outro momento. A primeira linha de defesa da imunidade inata inclui a pele e as membranas mucosas, e a segunda linha de defesa inclui as células *natural killer*, os fagócitos, inflamação, febre e substâncias antimicrobianas. As respostas imunes inatas representam o sistema de alerta precoce da imunidade e são projetadas para impedir que os micróbios tenham acesso ao corpo e para ajudar a eliminar aqueles que tiverem acesso.

A **imunidade adaptativa** tem como base uma resposta específica a um determinado micróbio caso ele tenha rompido as defesas da imunidade inata. Ela se ajusta para lidar com um micróbio em particular. Diferentemente da imunidade inata, a imunidade adaptativa é mais lenta na sua resposta, contudo apresenta um componente de memória que permite ao corpo responder de maneira mais efetiva aos mesmos patógenos no futuro. A imunidade adaptativa envolve linfócitos (um tipo de glóbulo branco), chamados de células T (linfócitos T), e células B (linfócitos B), discutidos em detalhes no Capítulo 17. Aqui, nos concentraremos na imunidade inata.

As respostas do sistema inato são ativadas por proteínas receptoras presentes na membrana plasmática das células defensivas. Entre esses ativadores estão os **receptores semelhantes ao Toll** (**TLRs**, de *Toll-like receptors*). Esses TLRs se ligam a vários componentes geralmente encontrados nos patógenos que são chamados de **padrões moleculares associados a patógenos** (**PAMPs**, de *pathogen-associated molecular patterns*) (ver Figura 16.8). Exemplos incluem o lipopolissacarídeo (LPS) da membrana externa de bactérias gram-negativas, a flagelina dos flagelos de bactérias móveis, o peptideoglicano da parede celular de bactérias gram-positivas, o DNA de bactérias, e o DNA e o RNA de vírus. Os TLRs também se ligam a componentes de fungos e parasitos.

Você aprenderá mais tarde e neste capítulo que duas das células defensivas envolvidas na imunidade inata, chamadas de macrófagos e células dendríticas, estabelecem uma ligação entre a imunidade inata e a adaptativa. Quando os TLRs dessas células encontram os PAMPs dos micróbios, como o LPS de bactérias gram-negativas, os TLRs induzem as células defensivas a liberarem substâncias químicas, chamadas de citocinas. As **citocinas** (*cito-* = célula; *-cinese* = movimento) são proteínas que regulam a intensidade e a duração das respostas imunes.

Uma função das citocinas é recrutar outros macrófagos e células dendríticas, assim como outras células defensivas, para isolar e destruir os micróbios como parte da resposta inflamatória. As citocinas também podem ativar as células T e B envolvidas na imunidade adaptativa. Você verá mais sobre as diferentes citocinas e suas funções no Capítulo 17.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual sistema de defesa, a imunidade inata ou a adaptativa, impede a entrada de micróbios no corpo? **16-1**
- Que relação existe entre os receptores semelhantes ao Toll e os padrões moleculares associados a patógenos? **16-2**

Caso clínico: sem ação

Jacob, de 2 anos, retorna ao consultório pediátrico com outro quadro de febre alta. Jacob tem um histórico de infecções cutâneas recorrentes, febre e dilatação crônica dos linfonodos.

O pediatra ausculta que os ruídos pulmonares de Jacob não estão claros e o envia para um exame de raio X. O resultado mostra a presença de uma massa no pulmão direito do menino. A massa é uma pneumonia, e o pediatra de Jacob trata ele com antibióticos. Poucas semanas após o término do antibiótico, Jacob desenvolve pneumonia novamente. Desta vez, o pediatra de Jacob solicita uma biópsia da massa pulmonar, e a cultura revela a presença do fungo *Aspergillus*.

Por que a imunidade inata de Jacob não está protegendo ele das infecções? Leia mais para descobrir.

442 448 452 456 461 464

Primeira linha de defesa: pele e membranas mucosas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **16-3** Descrever o papel da pele e das membranas mucosas na imunidade inata.
- **16-4** Diferenciar fatores físicos de químicos e listar cinco exemplos de cada.
- **16-5** Descrever o papel da microbiota normal na imunidade inata.

A pele e as membranas mucosas são a primeira linha de defesa do corpo contra os patógenos do ambiente. Essa função resulta de fatores químicos e físicos.

Fatores físicos

Os fatores físicos incluem barreiras à entrada e os processos que removem os micróbios da superfície do corpo. A **pele** intacta é o maior órgão do corpo humano em termos de área de su-

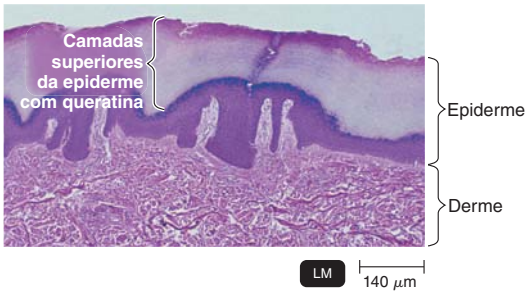


Figura 16.1 Uma secção de pele humana. As camadas finas no topo desta fotomicrografia contêm queratina. Essas camadas e as células em roxo-escuro, localizadas logo abaixo, constituem a epiderme. A região abaixo da epiderme é a derme.

P Qual é a função da queratina na epiderme?

perfície e peso, além de ser um componente extremamente importante da primeira linha de defesa. Ela consiste na derme e na epiderme (**Figura 16.1**). A **derme**, a parte mais interna e espessa da pele, é constituída de tecido conectivo. A **epiderme**, a parte mais externa e fina da pele, está em contato direto com o ambiente externo. Ela consiste em muitas camadas de folhas contínuas de células epiteliais firmemente unidas, com pouco ou nenhum material entre as células. A camada superior da epiderme é constituída de células mortas e contém uma proteína protetora, chamada de **queratina**. A renovação constante da camada superior ajuda a remover os micróbios da superfície. Além disso, a secura da pele é um fator importante para inibir o crescimento microbiano. Embora a microbiota normal e outros micróbios estejam presentes em toda a extensão da pele, eles são mais numerosos em áreas úmidas. Quando a pele está mais úmida, como nos climas quentes e úmidos, as infecções cutâneas são bastante comuns, principalmente as causadas por fungos, como o pé de atleta. Esses fungos hidrolisam a queratina quando há água disponível.

Se considerarmos as células firmemente unidas, a estratificação contínua, a presença de queratina e a secura e a descamação da pele, podemos entender por que a pele intacta constitui uma barreira tão formidável para a entrada de microrganismos. A superfície intacta da epiderme saudável raramente é penetrada por microrganismos. Entretanto, quando a superfície epitelial é rompida como resultado de uma queimadura, um corte, perfurações ou outras condições, uma infecção subcutânea (abaixo da pele) se desenvolve. As bactérias mais prováveis de causarem as infecções são os estafilococos, que normalmente habitam a epiderme, os folículos pilosos e as glândulas sudoríparas e sebáceas da pele.

As células epiteliais, chamadas de *células endoteliais*, que revestem os vasos sanguíneos e linfáticos, não são tão unidas como as encontradas na epiderme. Esse arranjo permite que as células defensivas se movimentem do sangue para os tecidos durante a inflamação, mas também permite que os micróbios se movimentem para dentro e para fora do sangue e da linfa.

As **membranas mucosas** também consistem em uma camada epitelial e uma camada de tecido conectivo subjacente. Elas são um componente importante da primeira linha de defesa. As membranas mucosas revestem internamente por completo os tratos gastrintestinal, respiratório e urogenital. A camada epitelial de uma membrana mucosa secreta um fluido, chamado de **muco**, substância glicoproteica ligeiramente viscosa (espessa) produzida pelas células caliciformes de uma membrana mucosa. Entre outras funções, o muco impede o ressecamento dos tratos. Alguns patógenos que podem se desenvolver nas secreções úmidas são capazes de penetrar a membrana se o microrganismo estiver presente em quantidades suficientes. O *Treponema pallidum* é um desses patógenos. Essa penetração pode ser facilitada por substâncias tóxicas produzidas pelo microrganismo, lesão prévia por infecção viral ou irritação da mucosa.

Além da barreira física da pele e das membranas mucosas, vários outros fatores físicos ajudam a proteger certas superfícies epiteliais. Um mecanismo que protege os olhos é o **aparelho lacrimal**, um grupo de estruturas que produz e drena as lágrimas (**Figura 16.2**). As glândulas lacrimais, localizadas em direção à parte superior externa de cada órbita ocular, produzem as lágrimas e as fazem escorrer sob a pálpebra superior. Após, as lágrimas seguem em direção ao canto do olho próximo ao nariz e para dentro de pequenas aberturas que conduzem dos tubos (canais lacrimais) até o nariz. Ao piscar, as lágrimas são espalhadas sobre a superfície do globo ocular. Normalmente, elas evaporam ou passam para dentro do nariz tão rápido quanto são produzidas. Essa ação de lavagem contínua impede que os microrganismos se estabeleçam sobre a superfície do olho. Se uma substância irritante ou um número considerável de microrganismos entra em contato com o olho, as glândulas lacrimais começam a secretar excessivamente, e as lágrimas se acumulam mais rapidamente do que podem ser eliminadas. Essa produção excessiva é um mecanismo de proteção, uma vez que o excesso de lágrimas dilui e

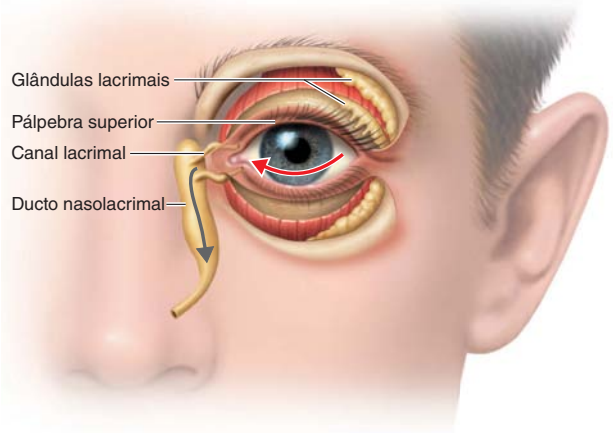


Figura 16.2 O aparelho lacrimal. A ação de lavagem das lágrimas sobre a superfície do globo ocular é mostrada pela seta vermelha. As lágrimas produzidas pelas glândulas lacrimais atravessam a superfície do globo ocular até as duas pequenas aberturas que conduzem as lágrimas para dentro dos canais lacrimais e do ducto nasolacrimal. A partir daí, as lágrimas passam dentro do nariz, como mostrado pela seta cinza.

P Como o aparelho lacrimal protege os olhos contra infecções?

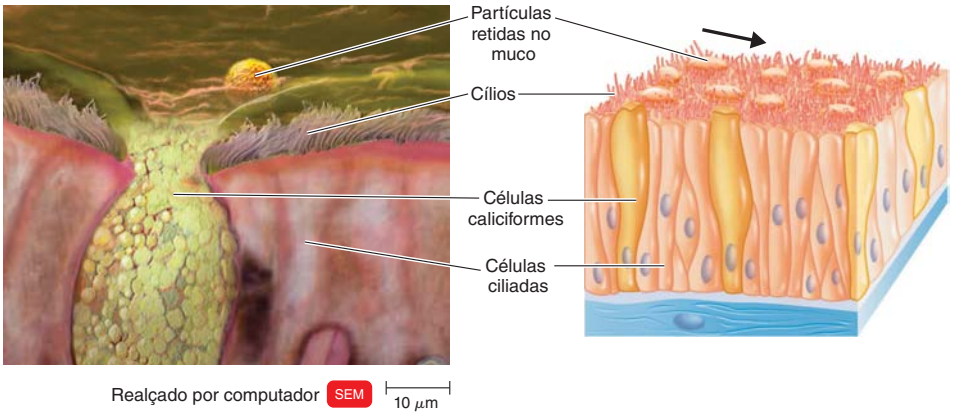


Figura 16.3 O elevador ciliar.

P O que pode acontecer se o elevador ciliar for inibido?

lava a substância irritante ou os microrganismos antes que uma infecção possa se desenvolver.

Em uma ação de limpeza muito similar àquela realizada pelas lágrimas, a **saliva**, produzida pelas glândulas salivares, ajuda a diluir uma grande quantidade de microrganismos e os remove da superfície dos dentes e da membrana mucosa da boca. Isso ajuda a impedir a colonização pelos micróbios.

Os tratos respiratório e gastrintestinal têm muitas formas físicas de defesa. O **muco** retém muitos dos microrganismos que penetram nesses tratos. A membrana mucosa do nariz também apresenta **pelos** recobertos de muco que filtram o ar inalado e retêm microrganismos, poeira e poluentes. As células da membrana mucosa do trato respiratório inferior são recobertas por **cílios**. Por meio de movimentos sincronizados, esses cílios impulsionam a poeira inalada e os microrganismos que ficaram retidos na porção superior em direção à garganta. Os assim denominados **elevadores ciliares** (Figura 16.3) mantêm o manto de muco movendo-se em direção à garganta a um ritmo de 1 a 3 cm por hora; a tosse e o espirro aceleram o elevador. Algumas substâncias na fumaça do cigarro são tóxicas para os cílios e podem prejudicar seriamente o funcionamento dos elevadores ciliares ao inibir ou destruir os cílios. Pacientes sob ventilação mecânica são vulneráveis às infecções do trato respiratório, pois o mecanismo do elevador ciliar é inibido. A entrada de microrganismos no trato respiratório inferior também é prevenida por uma pequena tampa de cartilagem, chamada de **epiglote**, que recobre a laringe (caixa de voz) durante a deglutição. O canal auditivo externo contém pelos e **cera** (*cerume*), que auxiliam na prevenção da entrada de micróbios, poeira, insetos e água no ouvido.

A limpeza da uretra pelo fluxo de **urina** constitui outro fator físico que previne a colonização microbiana no trato urogenital. Como você verá posteriormente, quando o fluxo de urina é obstruído – por cateteres, por exemplo –,infecções do trato urinário podem desenvolver-se. Da mesma maneira, as **secreções vaginais** movimentam os microrganismos para fora do corpo feminino.

Peristalse, **defecação**, **vômito** e **diarreia** também expelem os micróbios. Peristalse é uma série de contrações coordenadas que impulsionam o alimento ao longo do trato gastrintestinal. A peristalse da massa fecal do intestino grosso para o reto resulta em defecação. Em resposta a toxinas microbianas, os músculos do trato gastrintestinal contraem-se vigorosamente, resultando em vômito e/ou diarreia, que também podem livrar o corpo de micróbios.

Fatores químicos

Os fatores físicos isoladamente não são os únicos responsáveis pelo alto grau de resistência apresentado pela pele e pelas membranas mucosas contra a invasão microbiana. Certos fatores químicos também desempenham funções importantes.

As glândulas sebáceas (de óleo) da pele produzem uma substância oleosa, chamada de **sebo**, que impede que os pelos fiquem ressecados ou quebradiços. O sebo também forma um filme protetor sobre a superfície da pele. Um dos componentes do sebo consiste em ácidos graxos insaturados, que inibem o crescimento de certas bactérias e fungos patogênicos. O baixo pH da pele, entre 3 e 5, é causado, em parte, pela secreção de ácidos graxos e ácido láctico. A acidez da pele provavelmente desestimula o crescimento de muitos outros microrganismos.

As bactérias que vivem como comensais na pele decompõem as células cutâneas descamadas, e as moléculas orgânicas resultantes e os produtos finais de seu metabolismo produzem o odor do corpo. Determinadas bactérias comumente encontradas na pele metabolizam o sebo, e esse processo forma ácidos graxos livres, que causam a resposta inflamatória associada à acne (como veremos no Capítulo 21). A isotretinoína, derivado da vitamina A que impede a formação do sebo, é um tratamento indicado para um tipo bastante grave de acne, chamado de acne cística.

As glândulas sudoríparas da pele produzem a **perspiração**, que auxilia na manutenção da temperatura corporal, elimina determinados resíduos e lava os microrganismos da superfície da pele. A perspiração também contém **lisozima**, enzima capaz de degradar a parede celular de bactérias gram-positivas e, em menor extensão, de bactérias gram-negativas (ver Figura 4.13, p. 82). Mais especificamente, a lisozima quebra as ligações químicas no peptideoglicano, destruindo, assim, a parede celular. A lisozima também é encontrada nas lágrimas, na saliva, nas secreções nasais, nos fluidos corporais e na urina, onde exibe sua atividade antimicrobiana. Enquanto estudava a lisozima,

em 1929, Alexander Fleming acidentalmente descobriu os efeitos antimicrobianos da penicilina (ver Figura 1.5, p. 11).

A **cera de ouvido**, além de atuar como barreira física, também funciona como proteção química. Ela consiste em uma mistura de secreções das glândulas produtoras de cera, bem como das glândulas sebáceas, que produzem sebo. As secreções são ricas em ácidos graxos, conferindo ao canal auditivo um pH baixo, entre 3 e 5, que inibe o crescimento de muitos micróbios patogênicos. A cera de ouvido também contém muitas células mortas oriundas do revestimento do canal auditivo.

A **saliva** não contém apenas a enzima amilase salivar que digere o amido, ela também apresenta várias substâncias que inibem o crescimento microbiano. Entre elas a lisozima, a ureia e o ácido úrico. O pH ligeiramente ácido da saliva (6,55-6,85) também inibe alguns micróbios. Além disso, a saliva contém um anticorpo (lgA) que impede a aderência microbiana, impedindo a penetração dos micróbios nas membranas mucosas.

O **suco gástrico** é produzido pelas glândulas do estômago. Ele é uma mistura de ácido hidroclorídrico, enzimas e muco. A acidez bastante elevada do suco gástrico (pH 1,2-3,0) é suficiente para destruir as bactérias e a maioria das toxinas bacterianas, exceto as de *Clostridium botulinum* e *Staphylococcus aureus*. Entretanto, muitos patógenos entéricos são protegidos por partículas de alimento e podem entrar nos intestinos via trato gastrintestinal. Em contrapartida, a bactéria *Helicobacter pylori* neutraliza o ácido estomacal, permitindo, desse modo, que a bactéria cresça no estômago. Seu crescimento inicia uma resposta imune, a qual resulta em gastrite e úlcera.

As **secreções vaginais** desempenham uma função na atividade antibacteriana de duas maneiras. O glicogênio produzido pelas células epiteliais da vagina é decomposto em ácido láctico pelo *Lactobacillus acidophylus*. Esse processo cria um pH ácido (3-5) que inibe os micróbios. O muco cervical também apresenta alguma atividade antimicrobiana.

A **urina**, além de conter a enzima lisozima, tem pH ácido (em média 6) que inibe os micróbios.

Adiante, neste capítulo, veremos o outro grupo de substâncias químicas, os peptídeos antimicrobianos, que desempenham um papel muito importante na imunidade inata.

Microbiota normal e imunidade inata

Do ponto de vista técnico, em geral não se considera que a **microbiota normal** faça parte da primeira linha de defesa do sistema imune inato, mas ela é discutida aqui devido à proteção considerável que oferece. O Capítulo 14 descreveu várias relações entre a microbiota normal e as células hospedeiras. Algumas dessas relações ajudam a prevenir o crescimento excessivo de patógenos e, dessa forma, podem ser consideradas um componente da imunidade inata. Por exemplo, no antagonismo microbiano, a microbiota normal impede que os patógenos colonizem o hospedeiro por competição pelos nutrientes (exclusão competitiva), produção de substâncias que são prejudiciais aos patógenos e alteração das condições que afetam a sobrevivência dos patógenos, como o pH e a disponibilidade de oxigênio. A presença da microbiota normal na vagina, por exemplo, altera o pH, impedindo, desse modo, a superpopulação por *Candida albicans*, levedura patogênica que causa a vaginite. No intestino grosso, a bactéria *E. coli* produz bacteriocinas que inibem o crescimento da *Salmonella* e da *Shigella*.

No **comensalismo**, um organismo utiliza o corpo de um organismo maior como seu ambiente físico, podendo fazer uso desse corpo para obter nutrientes. Assim, no comensalismo um organismo se beneficia enquanto o outro não é afetado. Muitos micróbios que fazem parte da microbiota comensal são encontrados na pele e no trato gastrintestinal. A maioria desses micróbios são bactérias que apresentam mecanismos de fixação altamente especializados e necessidades ambientais precisas para a sua sobrevivência. Em geral, esses micróbios são inofensivos, mas podem causar doenças caso as condições ambientais em que vivem sofram mudanças. Esses patógenos oportunistas incluem *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermitis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e estreptococos orais.

O recente interesse na importância das bactérias para a saúde humana levou ao estudo dos probióticos. Os **probióticos** (*pro* = para, *bios* = vida) consistem em culturas microbianas vivas, que podem ser aplicadas ou ingeridas, com o objetivo de exercerem um efeito benéfico. Os probióticos podem ser administrados juntamente com os *prebióticos*, que são substâncias químicas que promovem seletivamente o crescimento de bactérias benéficas. Se essas BALs colonizam o intestino grosso, o ácido láctico e as bacteriocinas produzidas por elas podem inibir o crescimento de certos patógenos. Diversos estudos demonstraram que a ingestão de certas bactérias lácticas (BALs) pode aliviar quadros de diarreia e prevenir a colonização por *Salmonella enterica* durante a terapia antibiótica. Pesquisadores também estão testando o uso de BAL na prevenção de infecções de feridas cirúrgicas, causadas por *S. aureus*, e infecções vaginais, causadas por *E. coli*. Em um estudo da Universidade de Stanford, nos Estados Unidos, a infecção por HIV foi reduzida em mulheres tratadas com uma linhagem geneticamente modificada de BAL que produz a proteína CD4, a qual se liga ao HIV. Os resultados de diversos estudos sugerem que a administração de probióticos juntamente com antibióticos reduz o risco de desenvolvimento de diarreia associada ao *Clostridium difficile*. Contudo, é possível que os probióticos não funcionem em todos os casos. Um estudo francês recente demonstrou que, embora o uso de probióticos tenha reduzido a incidência de pneumonia adquirida em unidades de terapia intensiva (UTIs) e o período de permanência na UTI, os probióticos não reduziram significativamente as taxas de mortalidade nos hospitais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique um fator físico e um fator químico capaz de impedir a penetração dos micróbios no corpo através da pele e das membranas mucosas. **16-3**
- Identifique um fator físico e um fator químico capaz de impedir a penetração dos micróbios ou a sua colonização no corpo através dos olhos, do trato digestório e do trato respiratório. **16-4**
- Diferencie antagonismo microbiano de comensalismo. **16-5**

Segunda linha de defesa

Quando os micróbios ultrapassam a primeira linha de defesa, encontram uma segunda linha, que inclui células defensivas, como as células fagocíticas, inflamação, febre e substâncias antimicrobianas.

Antes de estudarmos as células fagocíticas, é necessário compreendermos os componentes celulares do sangue.

Elementos constituintes do sangue

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

16-6 Classificar os leucócitos e descrever o papel dos granulócitos e dos monócitos.

16-7 Descrever os oito tipos diferentes de leucócitos e indicar uma função para cada tipo.

O sangue é constituído de um fluido, denominado **plasma**, e de **elementos constituintes** – isto é, células e fragmentos celulares suspensos no plasma. Os elementos constituintes incluem as **hemácias**, ou **eritrócitos**, ou ainda **glóbulos vermelhos** (**RBCs**, de *red blood cells*); os **leucócitos**, ou **glóbulos brancos** (**WBCs**, de *white blood cells*); e as **plaquetas**. Os elementos constituintes são produzidos na medula óssea vermelha por células-tronco em um processo chamado de **hematopoiese**. Esse processo se inicia quando uma célula, denominada *célula-tronco pluripotente*, gera dois tipos de células, chamadas de *células-tronco mieloides* e *células-tronco linfoides*. Todos os elementos constituintes se desenvolvem a partir desses dois tipos de células-tronco. Todas essas células do sangue são mostradas na **Figura 16.4**. Descrições mais detalhadas dos elementos constituintes que mais nos interessam em relação à imunidade inata – os leucócitos – são encontradas na **Tabela 16.1**.

Os leucócitos são divididos em duas categorias principais com base em sua aparência ao microscópio óptico: granulócitos e agranulócitos. Os **granulócitos** têm esse nome devido à presença de grandes grânulos em seu citoplasma, os quais podem ser vistos ao microscópio óptico após coloração. São diferenciados em três tipos de células com base na coloração dos grânulos: neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Os **neutrófilos** coram-se em lilás-claro com uma mistura de corantes ácidos e básicos. Os neutrófilos também são comumente chamados de *leucócitos polimorfonucleares* (*PMNs*), ou *polimorfos*. (O termo *polimorfonuclear* refere-se ao fato de que os núcleos dos neutrófilos contêm de 2 a 5 lóbulos.) Os neutrófilos, que são altamente fagocíticos e móveis, são ativos nos estágios iniciais de uma infecção. Eles têm a capacidade de deixar o sangue, chegar ao tecido infectado e destruir os micróbios e partículas estranhas.

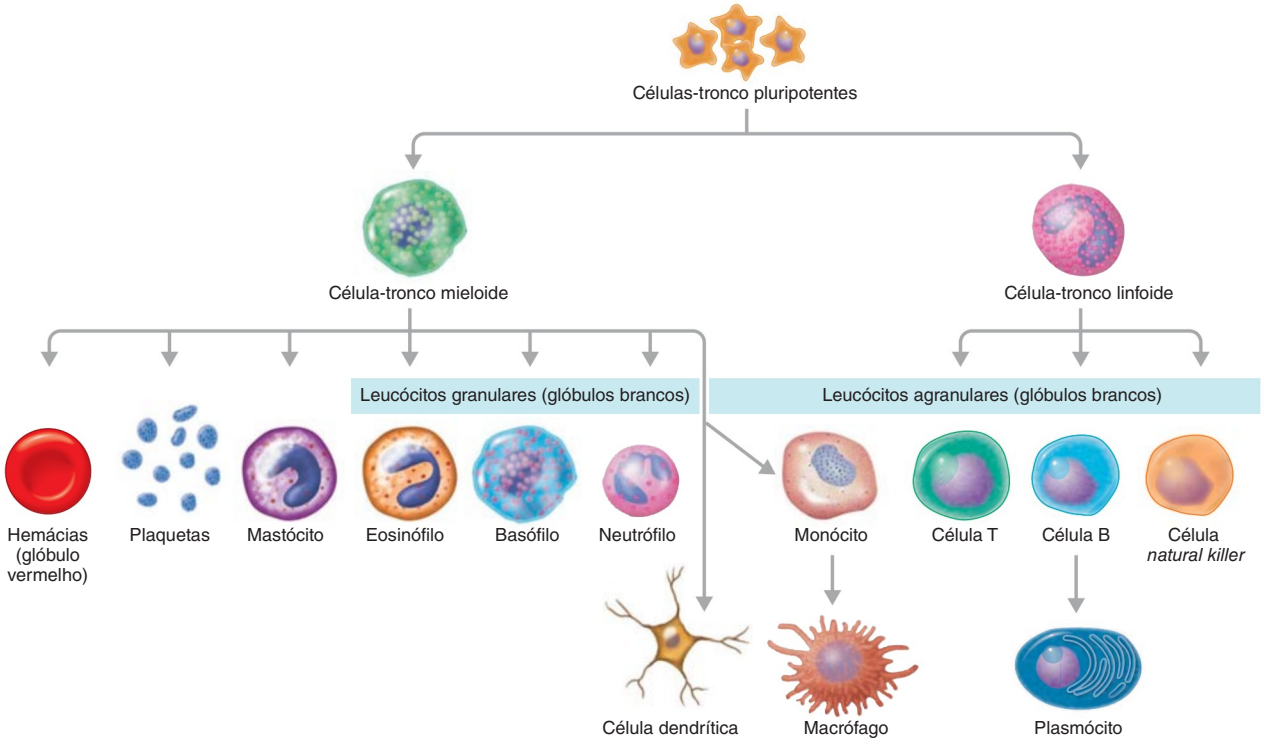
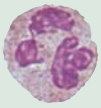
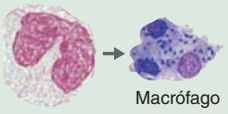
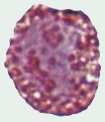
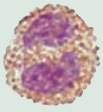


Figura 16.4 Hematopoiese. O processo inicia-se na medula óssea vermelha com uma célula-tronco pluripotente.

P Quais células originam os leucócitos granulares? E os leucócitos agranulares?

Tabela 16.1 Leucócitos (glóbulos brancos)

Granulócitos		Agranulócitos	
Neutrófilos (PMNs) (60-70% dos leucócitos) Função: fagocitose		**Monócitos (total 3-8%)** Função: fagocitose (quando se diferenciam em macrófagos)	
Basófilos (0,5-1%) Função: produção de histamina		**Células dendríticas** Funções: fagocitose e início da resposta imune adaptativa	
Eosinófilos (2-4%) Funções: produção de proteínas tóxicas contra certos parasitos; alguma fagocitose		**Linfócitos (20-25%)** • **Células *natural killer* (NK)** Função: destruição de células-alvo por citólise e apoptose	
		• **Células T** Função: imunidade celular	
		• **Células B** Função: produção de anticorpos	

Os **basófilos** coram-se em azul-púrpura com o corante básico azul de metileno. Eles liberam substâncias, como a histamina, que são importantes na inflamação e nas respostas alérgicas.

Os **eosinófilos** coram-se em vermelho ou cor de laranja com o corante ácido eosina. Eles são de algum modo fagocíticos e também têm a capacidade de deixar o sangue. Sua função principal é produzir proteínas tóxicas contra certos parasitos, como os helmintos. Embora os eosinófilos sejam fisicamente muito pequenos para ingerir e destruir os helmintos, eles podem fixar-se à superfície externa dos parasitos e liberar íons peróxido que os destroem (ver Figura 17.16, p. 485). Sua quantidade aumenta significativamente durante certas infecções por vermes parasitários e nas reações de hipersensibilidade (alergia).

Os **agranulócitos** também têm grânulos em seu citoplasma, porém os grânulos não são visíveis ao microscópio óptico após coloração. Existem três tipos de agranulócitos: monócitos, células dendríticas e linfócitos. Os **monócitos** não são ativamente fagocíticos até que eles deixem o sangue circulante, entrem nos tecidos do corpo e se diferenciem em **macrófagos**. Na verdade, a proliferação dos linfócitos é um fator responsável pelo aumento dos linfonodos durante uma infecção. Quando o sangue e a linfa que contêm microrganismos passam pelos órgãos contendo macrófagos, os microrganismos são removidos por fagocitose. Os macrófagos também eliminam células velhas do sangue.

Acredita-se que as **células dendríticas** sejam derivadas das mesmas células precursoras dos monócitos. Elas apresentam longos prolongamentos que se assemelham aos dendritos das células nervosas, daí o seu nome. As células dendríticas são, sobretudo, abundantes na epiderme da pele, nas membranas mucosas, no timo e nos linfonodos. As células dendríticas destroem os micróbios por fagocitose e iniciam a resposta imune adaptativa (ver Capítulo 17, p. 480).

Os **linfócitos** incluem as células *natural killer*, as células T e as células B. As **células *natural killer*** (**NK**) são encontradas no sangue, no baço, nos linfonodos e na medula óssea vermelha. Elas têm a capacidade de destruir uma ampla variedade de células infectadas do corpo e certas células tumorais. As células NK atacam quaisquer células do corpo que apresentem na membrana plasmática proteínas anormais ou incomuns. A ligação das células

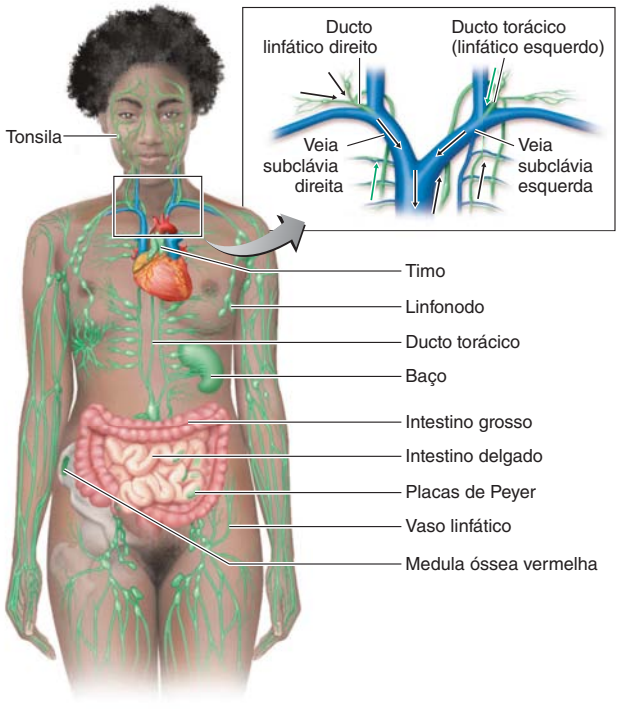


Figura 16.5 O sistema linfático. As setas indicam a direção do fluxo da linfa.

P Por que os linfonodos tornam-se inchados durante uma infecção?

NK a uma célula-alvo, como uma célula humana infectada, causa a liberação de vesículas contendo substâncias tóxicas das células NK. Alguns grânulos contêm uma proteína, chamada de perforina, que se insere na membrana plasmática da célula-alvo e cria canais (perfurações) na membrana. Assim, o líquido extracelular flui para o interior da célula-alvo e ela se rompe, processo chamado de **citólise** (*cito-* = célula; *-lise* = perda). Outros grânulos das células NK liberam **granzimas**, enzimas que digerem proteínas, que induzem a célula-alvo a sofrer apoptose, ou autodestruição. Esse tipo de ataque destrói as células infectadas, mas não os micróbios dentro das células; os micróbios liberados, que podem ou não estar intactos, podem ser destruídos pelos fagócitos.

As **células T** e **B** geralmente não são fagocíticas, porém exercem uma função importante na imunidade adaptativa (ver Capítulo 17). Elas estão presentes nos tecidos linfoides do sistema linfático e também circulam no sangue.

Em vários tipos de infecções, principalmente nas infecções bacterianas, o número total de leucócitos aumenta como resposta protetora para combater os micróbios; esse aumento é chamado de *leucocitose*. Durante o estágio ativo da infecção, a contagem de leucócitos pode dobrar, triplicar ou quadruplicar, dependendo da gravidade da infecção. As doenças que podem causar uma elevação na contagem de leucócitos incluem meningite, mononucleose infecciosa, apendicite, pneumonia pneumocócica e gonorreia. Outras doenças, como a salmonelose e a brucelose, e algumas infecções virais e por riquétsias podem ocasionar *diminuição* na contagem de leucócitos, chamada de *leucopenia*. A leucopenia pode estar relacionada à produção prejudicada de leucócitos ou ao efeito da sensibilidade aumentada das membranas dos leucócitos ao dano causado pelo complemento, proteínas antimicrobianas do soro discutidas adiante neste capítulo. O aumento ou a diminuição podem ser detectados por uma **contagem diferencial de leucócitos**, que consiste no cálculo da porcentagem de cada tipo de leucócito em uma amostra de 100 leucócitos. As porcentagens em uma contagem diferencial normal de leucócitos são mostradas entre parênteses na Tabela 16.1.

Sistema linfático

OBJETIVO DO APRENDIZADO

16-8 Diferenciar os sistemas circulatórios linfático e sanguíneo.

O **sistema linfático** consiste em um fluido, denominado *linfa*, em vasos, chamados de *vasos linfáticos*, em várias estruturas e órgãos contendo *tecido linfoide* e em uma *medula óssea vermelha*, onde as células-tronco se diferenciam em células do sangue, incluindo os linfócitos (**Figura 16.5**). O tecido linfoide contém uma grande quantidade de linfócitos, incluindo células T e B, e células fagocitárias, que participam das respostas imunes. Os linfonodos são os sítios de ativação das células T e B, as quais destroem os micróbios pelas respostas imunes (Capítulo 17). Também dentro dos linfonodos estão as fibras reticulares que retêm os micróbios, além dos macrófagos e das células dendríticas, que destroem os micróbios por fagocitose.

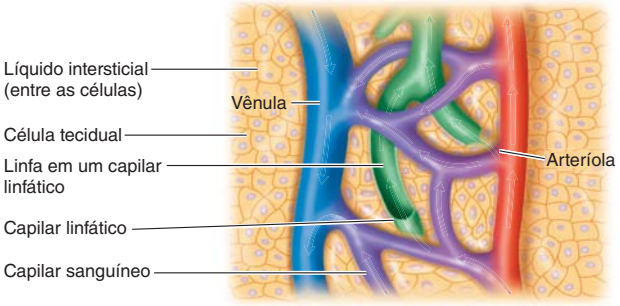
Os vasos linfáticos iniciam-se como *capilares linfáticos* microscópicos localizados nos espaços entre as células (**Figura 16.6**). Os capilares linfáticos permitem que o líquido intersticial derivado do plasma sanguíneo flua para dentro deles, e não para fora. Dentro dos capilares linfáticos, o líquido é chamado de linfa. Os capilares linfáticos convergem para formar vasos

Caso clínico

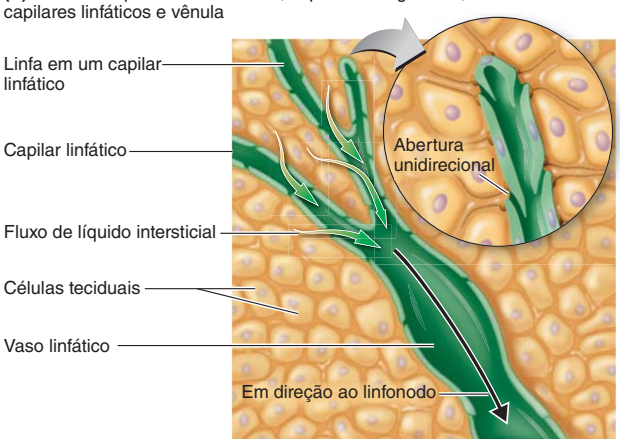
O pediatra também envia uma amostra do sangue de Jacob ao laboratório para um hemograma completo (CBC, de *complete blood count*). Os resultados são mostrados abaixo:

Hemácias	4 milhões/μL
Neutrófilos	9.700/μL
Basófilos	200/μL
Eosinófilos	600/μL
Monócitos	1.140/μL

Quais células devem estar protegendo Jacob da infecção? Com base nos resultados do hemograma, como o pediatra de Jacob sabe que algo está errado?



(a) Fluxo de líquido entre arteríola, capilares sanguíneos, capilares linfáticos e vênula



(b) Capilar linfático e veia linfática

Figura 16.6 Capilares linfáticos. O líquido circulante entre as células teciduais (líquido intersticial) é captado pelos capilares linfáticos.

P Para onde segue o líquido linfático?

linfáticos maiores. Esses vasos, de modo similar às veias, apresentam válvulas unidirecionais para que o fluxo da linfa seja mantido em uma única direção. Nos intervalos ao longo dos vasos linfáticos, a linfa flui pelos *linfonodos*, que têm a forma de um feijão (Figura 16.5). Por fim, toda a linfa passa para dentro do *ducto torácico* (*linfático esquerdo*) e do *ducto linfático direito* e, após, para dentro de suas respectivas veias subclávias, onde o líquido agora é chamado de plasma sanguíneo. O plasma sanguíneo percorre o sistema circulatório e, por fim, torna-se líquido intersticial entre as células teciduais, quando, então, outro ciclo se inicia.

Os tecidos e os órgãos linfoides estão espalhados por todas as partes das membranas mucosas que revestem os tratos gastrintestinal, respiratório, urinário e reprodutivo. Eles protegem contra os micróbios que são ingeridos ou inalados. Vários agregados grandes de tecido linfoide estão localizados em partes específicas do corpo. Entre eles estão as *tonsilas*, na garganta, e as *placas de Peyer*, no intestino delgado. Ver Figura 17.9, página 479.

O *baço* contém linfócitos e macrófagos que monitoram o sangue para a presença de micróbios e produtos secretados, como as toxinas, de modo muito semelhante aos linfonodos ao monitorar a linfa. O *timo* atua como um sítio de maturação de células T. Ele também contém células dendríticas e macrófagos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Compare as estruturas e as funções dos monócitos e neutrófilos. **16-6**
- Defina *contagem diferencial de leucócitos*. **16-7**
- Qual é a função dos linfonodos? **16-8**

Fagócitos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

16-9 Definir *fagócito* e *fagocitose*.

16-10 Descrever o processo de fagocitose e incluir os estágios de aderência e ingestão.

16-11 Identificar seis mecanismos para evitar a destruição por fagocitose.

A **fagocitose** (das palavras gregas que significam comer e célula) consiste na ingestão de microrganismos ou outras substâncias por uma célula. Mencionamos anteriormente que fagocitose é o método de nutrição de certos protozoários. Ela também está envolvida na retirada de detritos, como corpos celulares mortos e proteínas desnaturadas. Neste capítulo, a fagocitose é discutida como um meio pelo qual as células do corpo humano se opõem à infecção como parte da segunda linha de defesa.

Ações das células fagocíticas

As células que realizam fagocitose são denominadas **fagócitos**. Todos os fagócitos são tipos ou derivados de leucócitos. Quando ocorre uma infecção, os granulócitos (principalmente os neutrófilos, mas também os eosinófilos e as células dendríticas) e os monócitos migram para a área infectada. Durante essa migração, os monócitos aumentam de tamanho e se diferenciam em macrófagos ativamente fagocíticos. Essas células deixam o sangue e migram para os tecidos, onde se tornam maiores e se desenvolvem em macrófagos. Alguns macrófagos, chamados de **macrófagos fixos**, ou *histiócitos*, residem em determinados tecidos e órgãos do corpo. Macrófagos fixos são encontrados no fígado (células de Kupffer), nos pulmões (macrófagos alveolares), no sistema nervoso (microgliócitos), nos brônquios, no baço (macrófagos esplênicos), nos linfonodos, na medula óssea vermelha e na cavidade peritoneal que circunda os órgãos abdominais (macrófagos peritoneais). Outros macrófagos são móveis, sendo chamados de **macrófagos livres** (**errantes**), que perambulam pelos tecidos e chegam aos locais da infecção ou inflamação. Os vários macrófagos do corpo constituem o **sistema fagocítico mononuclear** (**reticuloendotelial**).

Durante o curso de uma infecção, ocorre uma mudança no tipo de leucócito que predomina na corrente sanguínea. Os granulócitos, sobretudo os neutrófilos, dominam durante a fase inicial de uma infecção bacteriana, momento em que são ativamente fagocíticos; essa dominância pode ser constatada por meio dos números elevados dessa célula em uma contagem diferencial de leucócitos. Contudo, à medida que a infecção progride, os macrófagos predominam; eles procuram por alimento e fagocitam bactérias vivas remanescentes, bactérias em fase de morte ou aquelas já mortas (**Figura 16.7**). O número de monóci-

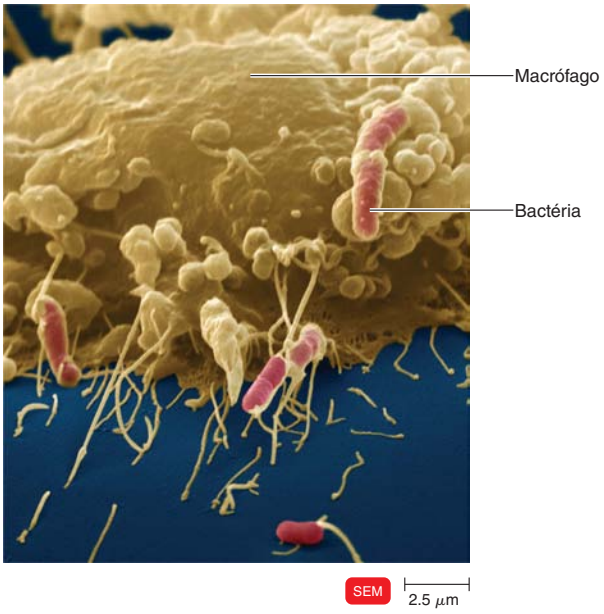


Figura 16.7 Um macrófago englobando bactérias em forma de bastonete. Os macrófagos do sistema fagocítico mononuclear removem os microrganismos após a fase inicial da infecção.

P O que são monócitos?

tos (que se desenvolvem em macrófagos) também é demonstrado em uma contagem diferencial de leucócitos.

Mecanismo da fagocitose

Como ocorre a fagocitose? Para o nosso estudo, dividiremos a fagocitose em quatro fases principais: quimiotaxia, aderência, ingestão e digestão (**Figura 16.8**).

Quimiotaxia e aderência

1 **Quimiotaxia** é a atração química entre fagócitos e microrganismos. (O mecanismo da quimiotaxia é discutido no Capítulo 4, p. 78.) Entre as substâncias quimiotáticas que atraem fagócitos estão os produtos microbianos, os componentes dos leucócitos e das células teciduais danificadas, citocinas liberadas por outros leucócitos e, finalmente, peptídeos derivados do complemento – sistema proteico de defesa do hospedeiro discutido adiante neste capítulo.

No que se refere à fagocitose, a **aderência** é a fixação da membrana plasmática do fagócito à superfície do microrganismo ou a outros materiais estranhos. A aderência é facilitada pela fixação dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) dos micróbios aos receptores, como os receptores semelhantes ao Toll (TLRs), na superfície dos fagócitos. A ligação dos PAMPs aos TLRs não somente inicia a fagocitose, mas também induz os fagócitos a liberarem citocinas específicas, que recrutam fagócitos adicionais.

Em algumas ocasiões, a aderência ocorre com facilidade, e o microrganismo é prontamente fagocitado. Os microrganismos podem ser fagocitados mais rapidamente se forem recobertos com certas proteínas do soro que promovem a fixação do microrganismo ao fagócito. Esse processo de revestimento é chamado de **opsonização**. As proteínas que atuam como *opsoninas* incluem alguns componentes do sistema complemento e moléculas de anticorpos (descritos posteriormente neste capítulo e no Capítulo 17).

Ingestão

2 Após a aderência, ocorre a **ingestão**. A membrana plasmática do fagócito estende projeções, chamadas de **pseudópodes**, que englobam o microrganismo. (Ver também a Figura 16.7.)

3 Uma vez que os microrganismos encontram-se circundados, os pseudópodes encontram-se e se fundem, envolvendo o microrganismo com um saco, chamado de **fagossomo**, ou *vesícula fagocítica*. A membrana de um fagossomo tem enzimas que bombeiam prótons (H^+) para o interior do fagossomo, reduzindo o pH para aproximadamente 4. Nesse pH, as enzimas hidrolíticas são ativadas.

Digestão

Em seguida, o fagossomo destaca-se da membrana plasmática e penetra no citoplasma, onde entra em contato com lisossomos que contêm enzimas digestórias e substâncias bactericidas (ver Capítulo 4, p. 100).

4 Após o contato, as membranas do fagossomo e do lisossomo fundem-se originando uma estrutura maior e única, chamada de **fagolisossomo**.

5 Os conteúdos do fagolisossomo trazidos pela ingestão são digeridos no fagolisossomo.

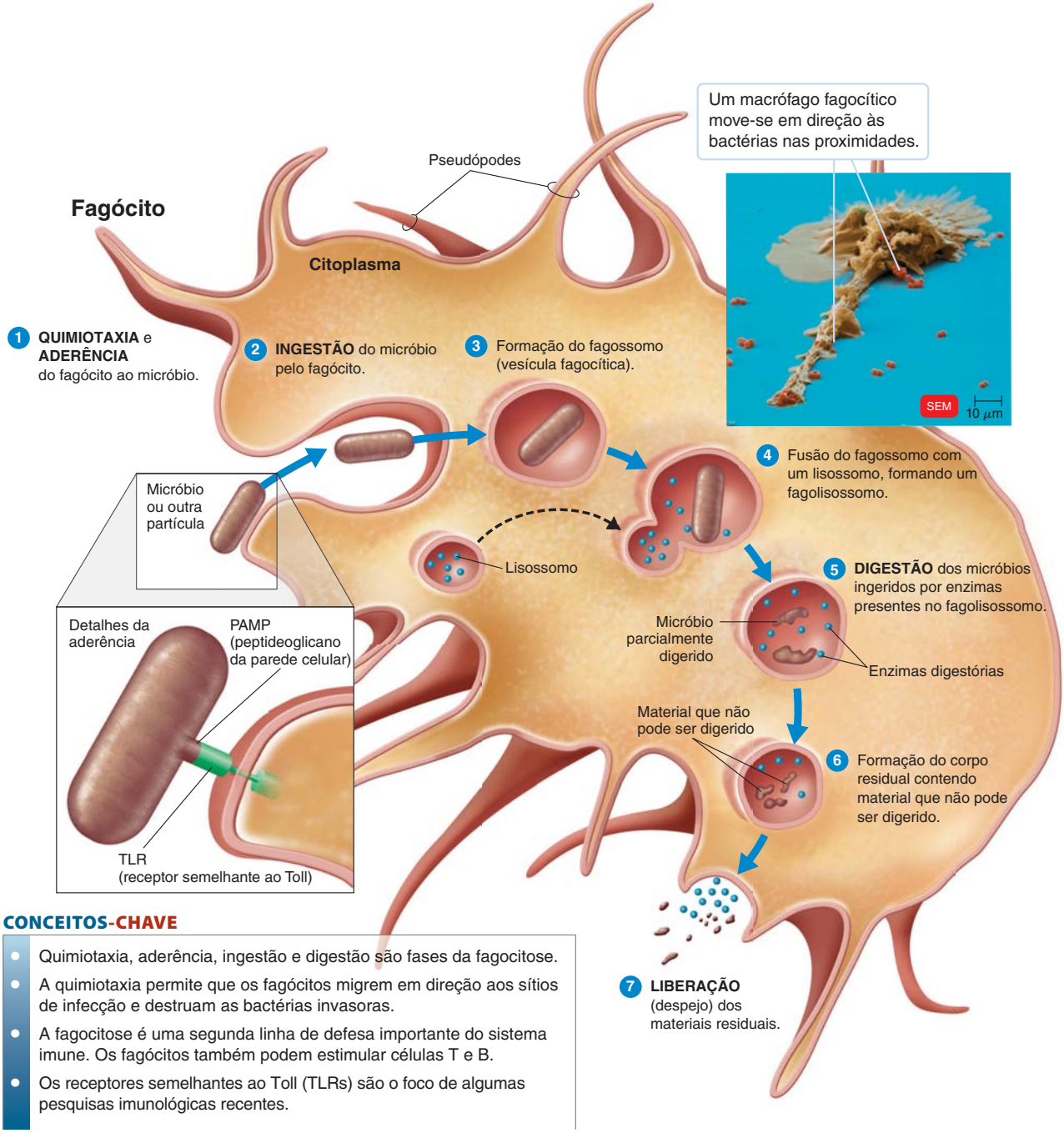
As enzimas lisossômicas que atacam diretamente as células microbianas incluem a lisozima, que hidrolisa o peptideoglicano das paredes celulares bacterianas. As lipases, proteases, ribonucleases e desoxirribonucleases hidrolisam outros componentes macromoleculares dos microrganismos. Os lisossomos também contêm enzimas que podem produzir produtos tóxicos do oxigênio, como radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), óxido nítrico (NO), oxigênio singleto ($^1O_2$) e radicais hidroxila ($OH^{\cdot}$) (ver Capítulo 6, pp. 155-156). Os produtos tóxicos do oxigênio são produzidos por um processo chamado de *explosão oxidativa*. Outras enzimas podem fazer uso desses produtos tóxicos do oxigênio para destruir microrganismos ingeridos. Por exemplo, a enzima mieloperoxidase converte íons cloreto (Cl^-) e peróxido de hidrogênio em ácido hipocloroso altamente tóxico (HOCL). O ácido contém íons hipoclorosos, que são encontrados na água sanitária, sendo responsáveis por sua atividade antimicrobiana (ver Capítulo 7).

6 Após as enzimas digerirem os conteúdos do fagolisossomo, levados por ingestão para o interior da célula, o fagolisossomo passa a apresentar material não digerível e é chamado de *corpo residual*.

7 Esse corpo residual, então, move-se em direção aos limites da célula e despeja seus resíduos fora dela.

FIGURA DE BASE 16.8

As fases da fagocitose



CONCEITOS-CHAVE

- Quimiotaxia, aderência, ingestão e digestão são fases da fagocitose.
- A quimiotaxia permite que os fagócitos migrem em direção aos sítios de infecção e destruam as bactérias invasoras.
- A fagocitose é uma segunda linha de defesa importante do sistema imune. Os fagócitos também podem estimular células T e B.
- Os receptores semelhantes ao Toll (TLRs) são o foco de algumas pesquisas imunológicas recentes.

Evasão microbiana da fagocitose

A habilidade de um patógeno de causar uma doença está relacionada com sua habilidade de escapar da fagocitose. Algumas bactérias têm estruturas que inibem a aderência, como a proteína M e as cápsulas. A proteína M de *Streptococcus pyogenes* inibe a ligação dos fagócitos e torna a aderência mais difícil (ver Capítulo 15, p. 421). Organismos com cápsulas grandes incluem o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* tipo b. Microrganismos bem encapsulados como esses só podem ser fagocitados se o fagócito aprisionar o microrganismo contra uma superfície áspera, como um vaso sanguíneo, um coágulo sanguíneo ou fibras do tecido conectivo, dos quais o micróbio não consegue escapar.

Outros micróbios podem ser ingeridos, mas não destruídos. Por exemplo, *Staphylococcus aureus* produz leucocidinas que podem destruir os fagócitos ao provocar a liberação de suas próprias enzimas lisossômicas no citoplasma do fagócito. A estreptolisina liberada pelos estreptococos apresenta um mecanismo similar.

Uma vez dentro dessas células, vários patógenos intracelulares secretam toxinas formadoras de poros, que rompem as membranas celulares dos fagócitos. Por exemplo, o *Trypanosoma cruzi* (agente causador da doença de Chagas) e *Listeria monocytogenes* (agente causador da listeriose), produzem complexos de ataque à membrana que lisam as membranas do fagolisossomo e liberam os micróbios no citoplasma do fagócito, onde eles se propagam. Posteriormente, os micróbios secretam mais complexos de ataque à membrana que lisam a membrana plasmática (ver p. 458), o que resulta na liberação dos micróbios do fagócito e na infecção das células vizinhas.

Caso clínico

Os leucócitos, incluindo os neutrófilos e os macrófagos, são as células listadas nos resultados do teste de Jacob responsáveis por combater infecções. De acordo com os resultados do laboratório, a contagem de leucócitos de Jacob está ligeiramente alta. A leucocitose, contagem de leucócitos do sangue acima da intervalo normal, pode ser observada durante uma infecção fúngica, mas o pediatra de Jacob está preocupado com a possibilidade de os leucócitos não estarem desempenhando corretamente suas funções. Para avaliar este problema, ele, então, solicita um teste de nitroazul de tetrazólio (NBT, de *nitroblue tetrazolium test*), que é realizado em um esfregaço sanguíneo em uma lâmina microscópica.

Os neutrófilos normais reduzem o corante amarelo, NBT, a um precipitado azul insolúvel. Os neutrófilos de Jacob não produzem esse resultado; seus neutrófilos não estão funcionando da forma como deveriam. Normalmente, a aderência de uma célula-alvo, como uma bactéria, à membrana plasmática do neutrófilo o estimula a produzir NADPH. Isso é seguido por uma explosão oxidativa letal do peróxido de hidrogênio.

Qual via metabólica produz o NADPH para uma célula?

442 448 452 456 461 464

Ainda, outros micróbios têm a capacidade de sobreviver dentro dos fagócitos. A *Coxiella burnetii*, agente causador da febre Q, de fato requer um pH baixo dentro de um fagolisossomo para se replicar.

L. monocytogenes, *Shigella* (agente causador da shigelose) e espécies de *Rickettsia* (agente causador da febre maculosa das Montanhas Rochosas e do tifo) apresentam a capacidade de escapar de um fagossomo antes que este se funda a um lisossomo. *Mycobacterium tuberculosis* (agente causador da tuberculose), HIV (agente causador da Aids), *Chlamydia* (agente causador do tracoma, da uretrite não gonocócica e do linfogranuloma venéreo), *Leishmania* (agente causador da leishmaniose) e o *Plasmodium* (parasito da malária) podem impedir a fusão de um fagossomo a um lisossomo e a acidificação adequada das enzimas digestórias. Os micróbios, então, multiplicam-se dentro do fagócito e quase o preenchem completamente. Na maioria dos casos, o fagócito é destruído e os micróbios são liberados por autólise para infectar outras células. Outros micróbios, ainda, como os agentes causadores da tularemia e da brucelose, podem permanecer latentes dentro dos fagócitos por meses ou anos seguidos.

Os biofilmes também desempenham uma função na evasão dos fagócitos. As bactérias que fazem parte de biofilmes são muito mais resistentes à fagocitose, uma vez que os fagócitos não conseguem destacá-las do biofilme antes da fagocitose. Além disso, a resposta dos neutrófilos contra *Pseudomonas aeruginosa* em um biofilme é mais lenta do que aquela dirigida contra bactérias de vida livre. Ainda, embora algumas bactérias em um biofilme, como a *P. aeruginosa*, possam ativar a resposta de explosão oxidativa, essa resposta é mais fraca do que aquela observada para as bactérias de vida livre.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual a função dos macrófagos fixos e livres? **16-9**
- Qual o papel dos TLRs na fagocitose? **16-10**
- Como cada uma dessas bactérias escapa da destruição pelos fagócitos? *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia* **16-11**

* * *

Além de fornecer resistência inata para o hospedeiro, a fagocitose desempenha um papel na imunidade adaptativa. Os macrófagos auxiliam as células T e B a realizarem funções vitais imunes adaptativas – isso será discutido no Capítulo 17.

Na próxima seção, veremos como a fagocitose muitas vezes ocorre como parte de outro mecanismo de resistência inata: a inflamação.

Inflamação

OBJETIVO DO APRENDIZADO

16-12 Listar os estágios da inflamação.

16-13 Descrever as funções da vasodilatação, das cininas, das prostaglandinas e dos leucotrienos na inflamação.

16-14 Descrever a migração de um fagócito.

O dano causado aos tecidos do corpo desencadeia uma resposta defensiva local, chamada de **inflamação**, outro componente da segunda linha de defesa. O dano pode ser causado por uma infecção microbiana, por agentes físicos (como calor, energia radiante, eletricidade ou objetos pontiagudos) ou por agentes químicos (ácidos, bases e gases). Em geral, a inflamação é caracterizada por quatro sinais e sintomas: *rubor*, *dor*, *calor* e *edema*. Algumas vezes, um quinto sintoma, a *perda de função*, está presente; sua ocorrência depende do local e da extensão do dano.

A inflamação tem as seguintes funções: (1) destruir o agente causador, se possível, e removê-lo do corpo com seus derivados; (2) caso a destruição não seja possível, limitar os efeitos no corpo, confinando ou isolando o agente causador e seus derivados; e (3) reparar ou substituir o tecido afetado pelo agente causador ou seus derivados.

Se a causa de uma inflamação for removida em um período relativamente curto, a resposta inflamatória será intensa, a chamada *inflamação aguda*. Um exemplo é a resposta a um furúnculo causado por *S. aureus*. Se, em vez disso, a causa de uma inflamação for difícil ou impossível de ser removida, a resposta inflamatória será mais duradoura, porém menos intensa (embora, em geral, mais destrutiva). Esse tipo de inflamação é chamada de *inflamação crônica*. Um exemplo é a resposta à tuberculose, causada por *M. tuberculosis*.

Durante os estágios iniciais da inflamação, estruturas microbianas, como a flagelina, os lipopolissacarídeos (LPS) e o DNA bacteriano estimulam os receptores semelhantes ao Toll dos macrófagos para que eles produzam citocinas, como o *fator de necrose tumoral alfa* (*TNF*-α, de *tumor necrosis factor alpha*). Em resposta ao TNF-α no sangue, o fígado sintetiza um grupo de proteínas, chamadas de **proteínas de fase aguda**; outras proteínas, de fase aguda estão presentes no sangue em uma forma inativa, sendo convertidas para uma forma ativa durante a inflamação. As proteínas de fase aguda induzem respostas locais e sistêmicas e incluem a proteína C reativa, lecitinas que se ligam à manose (p. 457) e muitas outras proteínas especializadas, como o fibrinogênio para a coagulação sanguínea e as cininas para a vasodilatação.

Todas as células envolvidas na inflamação apresentam receptores para TNF-α e são ativadas por ele para produzirem mais de seu próprio TNF-α. Isso amplifica a resposta inflamatória. Infelizmente, a produção excessiva de TNF-α pode resultar em distúrbios, como a artrite reumatoide e a doença de Crohn. Anticorpos monoclonais são utilizados terapeuticamente no tratamento desses distúrbios inflamatórios (ver Capítulo 18, p. 501).

Para o propósito da nossa discussão, dividiremos o processo da inflamação em três estágios: vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, migração de fagócitos e fagocitose e reparo tecidual.

Vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular

Imediatamente após um lesão tecidual (**Figura 16.9a**), os vasos sanguíneos dilatam-se (aumentam em diâmetro) na área da lesão, e a sua permeabilidade aumenta (Figura 16.9b). A dilatação dos vasos sanguíneos, chamada de **vasodilatação**, é a responsável pelo rubor (eritema) e pelo calor associados à inflamação.

O **aumento da permeabilidade** permite que as substâncias defensivas normalmente retidas no sangue atravessem as paredes dos vasos sanguíneos e cheguem até a área da lesão. O aumento da permeabilidade, que permite ao fluido se mover do sangue para os espaços no tecido, é responsável pelo **edema** (acúmulo de fluido) da inflamação. A dor na inflamação pode ser causada por dano ao nervo, irritação por toxinas ou pressão do edema.

1. A vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular são causados por várias substâncias químicas liberadas pelas células danificadas em resposta a um trauma. Uma dessas substâncias é a **histamina**, presente em muitas células do corpo, sobretudo em mastócitos no tecido conectivo, basófilos circulantes e plaquetas. Como uma resposta direta a uma lesão, a histamina é liberada pelas células que a contêm; ela também é liberada em resposta à estimulação por certos componentes do sistema complemento (discutido adiante). Granulócitos fagocíticos atraídos para o local da lesão também podem produzir substâncias que causam a liberação da histamina.

As **cininas** constituem outro grupo de substâncias que causam a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular. As cininas estão presentes no plasma sanguíneo e, uma vez ativadas, desempenham uma função importante na quimiotaxia, atraindo granulócitos fagocíticos, principalmente neutrófilos, até a área da lesão.

As **prostaglandinas**, substâncias liberadas pelas células danificadas, intensificam os efeitos da histamina e das cininas e ajudam os fagócitos a se moverem através das paredes dos capilares. Os **leucotrienos** são substâncias produzidas pelos mastócitos (células muito numerosas no tecido conectivo da pele, no sistema respiratório e nos vasos sanguíneos) e basófilos. Os leucotrienos causam o aumento da permeabilidade vascular e ajudam a atrair os fagócitos até os patógenos. Vários componentes do sistema complemento estimulam a liberação de histamina, atraem os fagócitos e promovem a fagocitose.

Os macrófagos fixos ativados também secretam **citocinas**, que provocam vasodilatação e um aumento da permeabilidade. A vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular também auxiliam na distribuição dos elementos da coagulação sanguínea para a área danificada.

2. O coágulo sanguíneo que se forma ao redor do local de atividade impede que o micróbio (ou suas toxinas) se espalhe para outras partes do corpo.
3. Como consequência, pode haver um acúmulo localizado de **pus**, uma mistura de células mortas e fluidos corporais, em uma cavidade formada pela degradação dos tecidos. Esse foco de infecção é chamado de **abscesso**. Abscessos comuns incluem pústulas e furúnculos.

Apesar de desempenharem um papel positivo no processo inflamatório, as prostaglandinas também estão associadas à dor relacionada à inflamação. Fármacos, como o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico são frequentemente utilizados no alívio da dor, uma vez que inibem a produção de prostaglandinas. Infelizmente, esss fármacos também interferem com a capacidade do estômago de se proteger da acidez do suco gástrico. Portanto, o uso prolongado desses fármacos pode provocar dores de estômago, azia e úlceras.

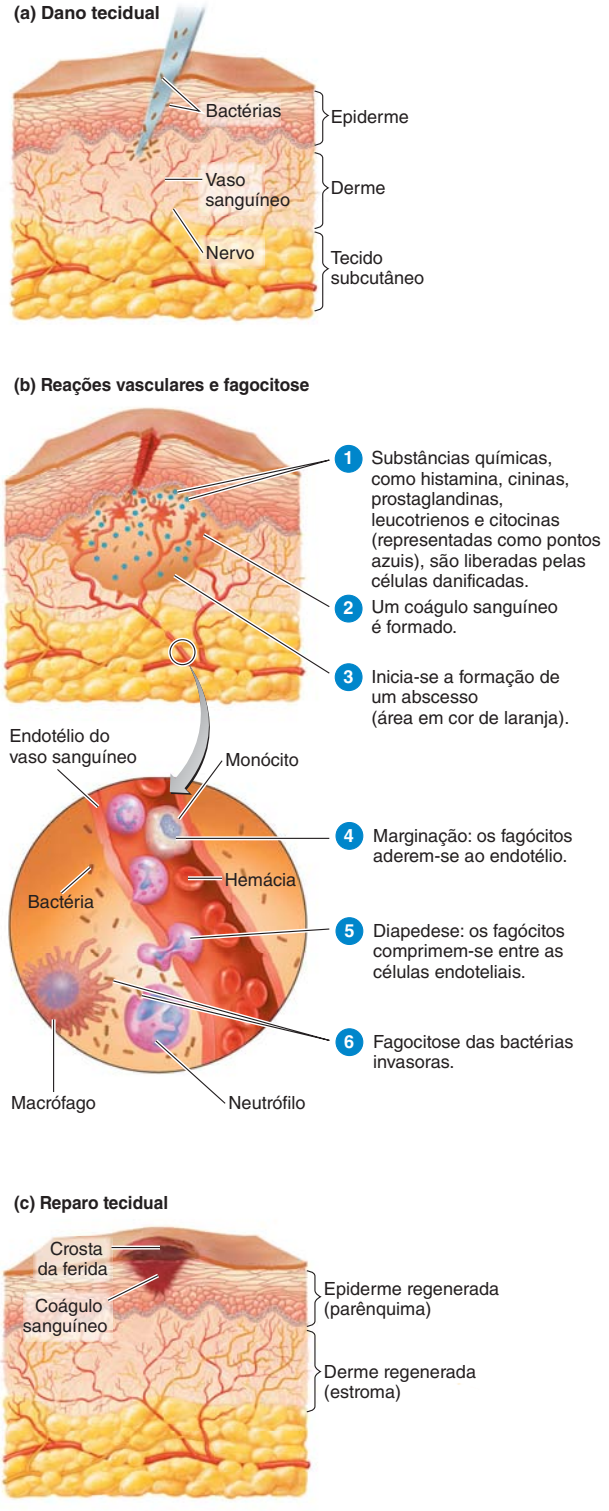


Figura 16.9 O processo da inflamação. **(a)** Dano a um tecido sadio – neste caso, a pele. **(b)** A vasodilatação e o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos permite a migração dos fagócitos. A fagocitose por macrófagos e neutrófilos remove bactérias e restos celulares. Os macrófagos originam-se dos monócitos. **(c)** O reparo do tecido danificado.

P Quais são os sinais e os sintomas da inflamação?

Migração fagocítica e fagocitose

Em geral, em uma hora após o início do processo inflamatório, os fagócitos entram em cena. 4 À medida que o fluxo sanguíneo diminui gradualmente, os fagócitos (neutrófilos e monócitos) começam a aderir-se à superfície interna do endotélio (revestimento interno) dos vasos sanguíneos. Esse processo de adesão em resposta a citocinas locais é chamado de **marginação**. As citocinas alteram as moléculas de adesão celular nas células que revestem os vasos sanguíneos, fixando os fagócitos no local da inflamação. (A marginação também é observada na medula óssea vermelha, onde as citocinas podem liberar fagócitos na circulação quando forem necessários.) 5 Então, os fagócitos acumulados começam a comprimir-se entre as células endoteliais dos vasos sanguíneos para alcançar a área da lesão. Essa migração, que se assemelha ao movimento ameboide, é chamada de **diapedese**; o processo pode levar apenas cerca de 2 minutos. 6 Os fagócitos, então, começam a destruir os microrganismos invasores pela fagocitose.

Como mencionado anteriormente, certas substâncias químicas atraem os neutrófilos para o local da lesão (quimiotaxia). Essas substâncias incluem compostos químicos produzidos por microrganismos e até mesmo por outros neutrófilos; outras substâncias químicas são as cininas, os leucotrienos, as quimiocinas e componentes do sistema complemento. As quimiocinas são citocinas quimiotáticas para fagócitos e células T e, dessa forma, estimulam tanto a resposta inflamatória, quanto a imunidade adaptativa. A disponibilidade de um fluxo constante de neutrófilos é assegurada pela produção e liberação de granulócitos adicionais oriundos da medula óssea vermelha.

À medida que a resposta inflamatória continua, os monócitos acompanham os granulócitos até a área infectada. Depois que os monócitos já estiverem confinados no tecido, eles sofrem mudanças em suas propriedades biológicas, tornando-se macrófagos livres. Os granulócitos predominam nos estágios iniciais da infecção, mas tendem a morrer rapidamente. Os macrófagos aparecem durante um estágio tardio da infecção, após os granulócitos terem desempenhado suas funções. Eles são muito mais fagocíticos que os granulócitos e são grandes o suficiente para fagocitar o tecido e os granulócitos que tenham sido destruídos, assim como os microrganismos invasores.

Após os granulócitos ou macrófagos terem englobado grandes quantidades de microrganismos e tecido danificado, eles, por fim, são destruídos. Como consequência, forma-se pus, e sua formação geralmente continua até que a infecção diminua. Às vezes, o pus é pressionado para a superfície do corpo ou para dentro de uma cavidade interna para dispersão. Em outras

ocasiões, o pus pode permanecer mesmo que a infecção tenha terminado. Nesse caso, o pus é gradualmente destruído ao longo de alguns dias, sendo absorvido pelo corpo.

Mesmo a fagocitose sendo efetiva em contribuir para a resistência inata, há ocasiões em que o mecanismo se torna menos funcional em resposta a certas condições. Por exemplo, com a idade, há um declínio progressivo na eficiência da fagocitose. Pessoas que recebem transplantes de rim ou coração apresentam defesas inatas comprometidas, como resultado da administração de fármacos que previnem a rejeição do transplante. Os tratamentos com radiação também podem suprimir as respostas imunes inatas ao lesar a medula óssea vermelha. Até mesmo certas doenças, como a Aids e o câncer, podem causar o funcionamento inadequado das defesas inatas. Finalmente, algumas pessoas nascem com incapacidade de produzir fagócitos.

Reparo tecidual

O estágio final da inflamação é o reparo tecidual, o processo pelo qual os tecidos substituem as células mortas ou danificadas (Figura 16.9c). O reparo inicia durante a fase ativa da inflamação, porém não pode ser terminado até que todas as substâncias nocivas tenham sido removidas ou neutralizadas do local da lesão. A capacidade de regeneração, ou reparação, depende do tipo de tecido. Por exemplo, a pele apresenta alta capacidade de regeneração, ao passo que o tecido muscular cardíaco tem baixa capacidade de regeneração.

Um tecido é reparado quando o seu estroma ou parênquima produz novas células. O *estroma* é o tecido conectivo de sustentação, e o *parênquima* é a parte funcional do tecido. Por exemplo, a cápsula que envolve e protege o fígado é parte do estroma, pois não está envolvida nas funções do fígado; as células hepáticas (os hepatócitos) que realizam as funções do fígado são parte do parênquima. Se apenas as células do parênquima são ativas durante um reparo, ocorre uma reconstrução perfeita ou quase perfeita do tecido. Um exemplo comum de reconstrução perfeita é um corte pequeno na pele, no qual as células do parênquima são mais ativas no reparo. Entretanto, se as células de reparo do estroma da pele são mais ativas, forma-se uma cicatriz.

Como observado anteriormente, alguns micróbios apresentam vários mecanismos que os permitem escapar da fagocitose. Esses microrganismos frequentemente induzem uma resposta inflamatória crônica, que pode resultar em dano significativo aos tecidos do corpo. A característica mais significativa da inflamação crônica é o acúmulo e a ativação de macrófagos na área infectada. As citocinas liberadas pelos macrófagos ativados induzem os fibroblastos do estroma tecidual a sintetizarem as fibras colágenas. Essas fibras se agregam para formar a cicatriz, processo chamado de *fibrose*. Pelo fato de a cicatriz não realizar as funções de um tecido saudável, a fibrose pode interferir na função normal desse tecido.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é o propósito da inflamação? **16-12**
- O que provoca o rubor, o edema e a dor associados à inflamação? **16-13**
- O que é marginação? **16-14**

Febre

OBJETIVO DO APRENDIZADO

16-15 Descrever a causa e os efeitos da febre.

Enquanto a inflamação é uma resposta local do corpo a uma lesão, existem também respostas sistêmicas, ou generalizadas. Uma das mais importantes é a **febre**, elevação anormal da temperatura corporal, um terceiro componente da segunda linha de defesa. A causa mais frequente de febre é a infecção por bactérias (ou por suas toxinas) ou vírus.

O hipotálamo do cérebro é muitas vezes chamado de termostato corporal, sendo normalmente ajustado para 37°C (98,6°F). Acredita-se que certas substâncias afetem o hipotálamo, alterando-o para uma temperatura mais alta. Lembre-se do Capítulo 15 que, quando os fagócitos ingerem bactérias gram-negativas, os lipopolissacarídeos (LPS) da parede celular são liberados. Como o LPS é uma endotoxina, ele induz os fagócitos a liberarem as citocinas interleucina 1 e TNF-α. Essas citocinas induzem o hipotálamo a liberar prostaglandinas, que reajustam o termostato hipotalâmico para uma temperatura mais alta, resultando, assim, em febre (ver Figura 15.6, p. 428).

Imagine que o corpo seja invadido por patógenos e que o ajuste do termostato seja aumentado para 39°C (102,2°F). Para ajustar a nova programação termostática, o corpo responde constringindo os vasos sanguíneos, aumentando a taxa de metabolismo, e produzindo **tremores**, todos elevando a temperatura corporal. Muito embora a temperatura corporal possa se elevar acima do normal, a pele permanece fria. Essa condição, chamada de *calafrio*, é um sinal claro de que a temperatura corporal está aumentando. Quando a temperatura alcança o ponto de ajuste do termostato, o calafrio desaparece. O corpo continuará a manter sua temperatura em 39°C até que as citocinas sejam eliminadas. O termostato, então, é reajustado para 37°C. À medida que a infecção diminui, mecanismos de perda de calor, como a vasodilatação e o suor, entram em ação. A pele aquece-se e a pessoa começa a suar. Essa fase da febre, chamada de **crise**, indica que a temperatura corporal está diminuindo.

Até certo ponto, a febre é considerada uma defesa contra a doença. A interleucina 1 ajuda a estabelecer a produção de células T. A alta temperatura corporal intensifica o efeito dos antivirais interferons (p. 460) e aumenta a produção das transferrinas, que diminuem o ferro disponível para os microrganismos (p. 461). Além disso, uma vez que a alta temperatura acelera as reações do corpo, ela também pode auxiliar para que a reparação dos tecidos corporais seja realizada mais rapidamente.

Entre as complicações da febre estão taquicardia (batimentos cardíacos rápidos), que pode comprometer pessoas idosas com doenças cardiopulmonares; taxa metabólica elevada, que pode produzir acidose; desidratação; desequilíbrio eletrolítico; convulsões em crianças jovens; *delirium* e coma. Como regra geral, a morte ocorre quando a temperatura corporal se eleva acima de 44° a 46°C (112° a 114°F).

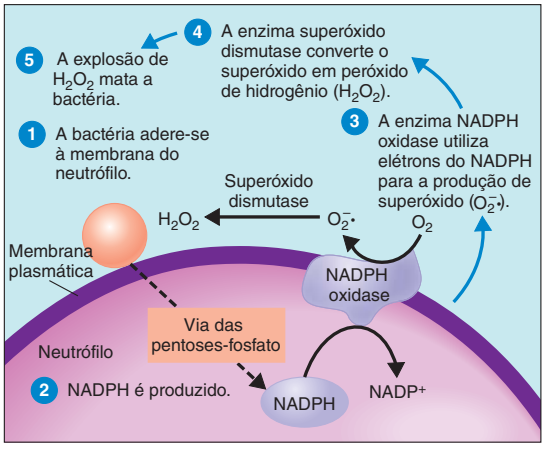
Da mesma forma que podem reduzir a dor associada à inflamação, o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico podem também ser utilizados para reduzir a febre.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que um calafrio indica que um quadro de febre está prestes a ocorrer? **16-15**

Caso clínico

A via das pentoses produz NADPH (ver figura). O pediatra de Jacob conclui que os neutrófilos do menino não devem produzir um tipo de oxidase e, assim, não podem oxidar o NADPH. Ele diagnostica Jacob com doença granulomatosa crônica (DGC), síndrome hereditária recessiva ligada ao X, na qual os fagócitos não funcionam como deveriam. Ela é causada por uma mutação no gene que codifica a enzima NADPH oxidase.



Qual é a função da enzima NADPH oxidase? (Dica: ver p. 113.)

442 448 452 456 461 464

Substâncias antimicrobianas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **16-16** Listar os principais componentes do sistema complemento.
- **16-17** Descrever as três vias de ativação do complemento.
- **16-18** Descrever três consequências da ativação do complemento.
- **16-19** Definir *interferons*.
- **16-20** Comparar e contrastar as ações do IFN-α e IFN-β com as do IFN-γ.
- **16-21** Descrever o papel das proteínas de ligação ao ferro na imunidade inata.
- **16-22** Descrever o papel dos peptídeos antimicrobianos na imunidade inata.

O corpo produz determinadas substâncias antimicrobianas, componente final da segunda linha de defesa, além dos fatores químicos mencionados anteriormente. Entre os componentes mais importantes estão as proteínas do sistema complemento, os interferons, as proteínas de ligação ao ferro e os peptídeos antimicrobianos.

Sistema complemento

O **sistema complemento** consiste em mais de 30 proteínas produzidas pelo fígado que circulam no soro sanguíneo e nos tecidos ao longo do corpo. (Ver quadro na p. 462.) O sistema foi assim denominado, pois "complementa", ou auxilia, as células do sistema imune na destruição dos micróbios. O sistema complemento não é adaptável e nunca muda ao longo da vida de uma pessoa. Portanto, ele é considerado parte do sistema imune inato. Contudo, ele pode ser recrutado e ativado pelo sistema imune adaptativo. Juntas, as proteínas do sistema complemento destroem os micróbios por citólise, opsonização e inflamação (ver Figura 16.12), e também impedem danos excessivos aos tecidos do hospedeiro.

As proteínas do complemento são inativas até serem clivadas em fragmentos (produtos), processo que as torna ativas. Os fragmentos ativos desempenham as ações destrutivas das proteínas. As proteínas do complemento são geralmente designadas por uma letra C maiúscula e são numeradas de C1 a C9, sendo nomeadas pela ordem em que foram descobertas. Os fragmentos ativos são indicados pelas letras *a* e *b* minúsculas. Por exemplo, a proteína do complemento C3 inativa é clivada nos fragmentos ativos, C3a e C3b.

As proteínas do complemento atuam em uma *cascata*, ou seja, uma reação desencadeia outra, que, por sua vez, dispara outra, e assim por diante. Mais produtos são formados a cada reação seguinte na cascata, amplificando os efeitos da mesma. A cascata de proteínas do complemento que ocorre durante uma infecção é chamada de **ativação do complemento**. Esse processo pode ocorrer por meio de três vias que levam à ativação de C3.

Via clássica

A **via clássica** foi a primeira a ser descoberta. Ela inicia quando os anticorpos se ligam aos antígenos, como mostrado na **Figura 16.10a**:

1. Os anticorpos fixam-se aos antígenos (p. ex., proteínas ou polissacarídeos grandes na superfície de uma bactéria ou outra célula), formando complexos antígeno-anticorpo. Os complexos antígeno-anticorpo ligam-se e ativam C1.
2. Em seguida, a C1 ativada processa C2 e C4, ativando-as. C2 é clivada nos fragmentos C2a e C2b, e C4 é clivada gerando os fragmentos C4a e C4b.
3. C2a e C4b se combinam e juntos ativam C3, clivando-a nos fragmentos C3a e C3b. C3a participa da inflamação, e C3b atua na citólise e na opsonização.

Via alternativa

A **via alternativa** foi assim denominada porque foi descoberta após a via clássica e, ao contrário desta última, não envolve anticorpos. A via alternativa é ativada pelo contato entre determinadas proteínas do complemento e um patógeno, como mostrado na Figura 16.10b:

1. C3, constantemente presente no sangue, combina-se com proteínas do complemento, chamadas de fator B, fator D e fator P (properdina), na superfície do micróbio.

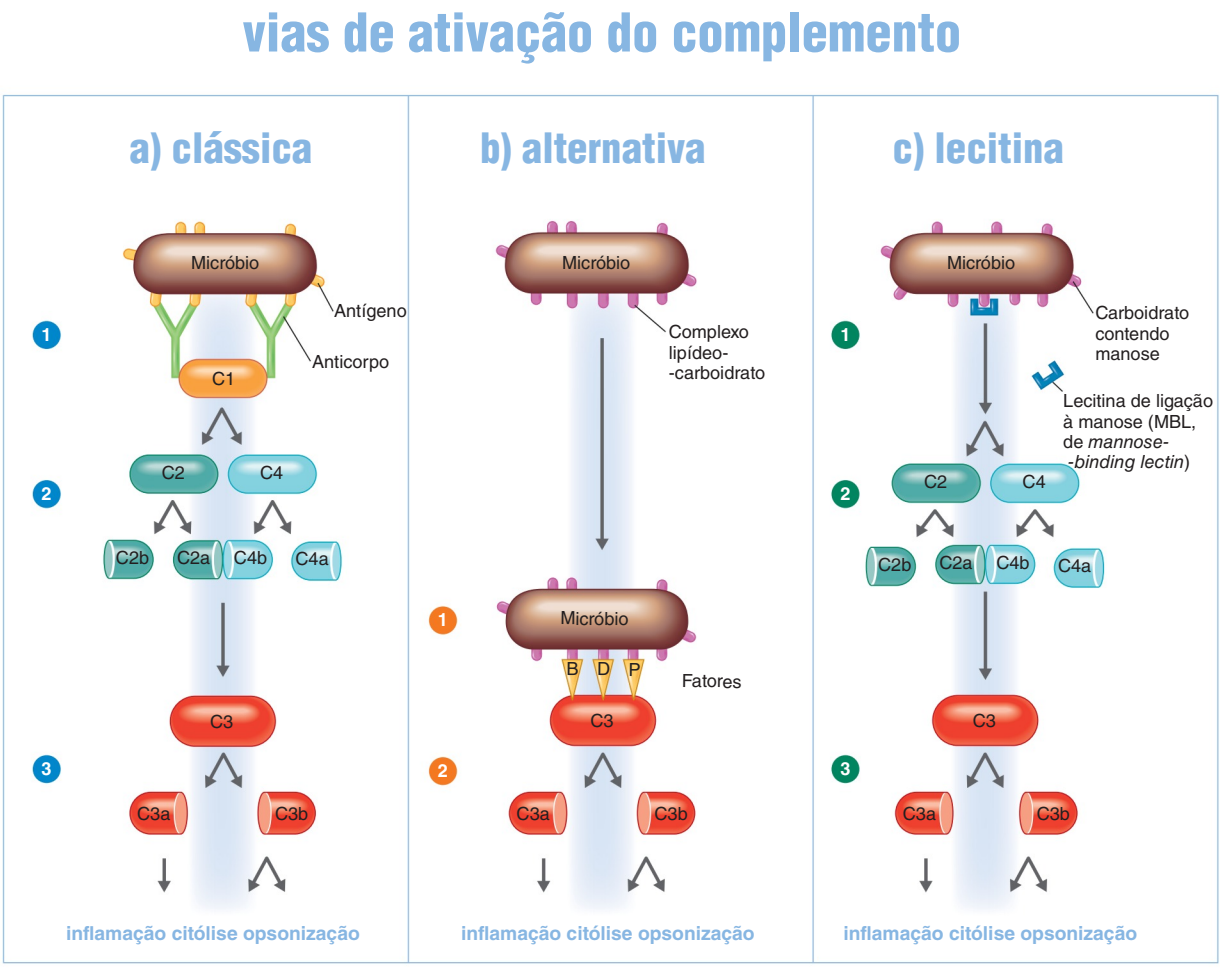


Figura 16.10 Vias de ativação do complemento. A via clássica inicia-se por meio de uma reação antígeno-anticorpo. A via alternativa inicia-se por meio do contato entre determinadas proteínas do complemento e um patógeno; ela não envolve anticorpos. Na via da lecitina, uma lecitina de ligação à manose liga-se à manose presente na superfície de um micróbio.

P Em que a via alternativa é similar à via clássica, e em que a via da lecitina e a via alternativa diferem da via clássica?

As proteínas do complemento são atraídas para um material presente na superfície da célula microbiana (principalmente complexos lipídeo-carboidrato de certas bactérias e fungos).

2. Uma vez que as proteínas do complemento tenham se combinado e interagido, C3 é clivada nos fragmentos C3a e C3b. Assim como na via clássica, C3a participa da inflamação, e C3b atua na citólise e na opsonização.

Via da lecitina

A **via da lecitina** é o mecanismo mais recentemente descoberto de ativação do complemento. Quando os macrófagos ingerem bactérias, vírus e outros materiais estranhos por fagocitose, eles liberam citocinas que estimulam o fígado a produzir **lecitinas**, proteínas que se ligam a carboidratos, como mostrado na Figura 16.10c:

1. A **lecitina de ligação à manose** (**MBL**, de *mannose-binding lectin*) liga-se ao carboidrato manose. A MBL liga-se a muitos patógenos, pois as moléculas de MBL reconhecem um padrão distinto de carboidratos, que inclui a manose, encontrada na parede celular bacteriana e em alguns vírus.
2. Em decorrência dessa ligação, a MBL atua como uma opsonina que intensifica a fagocitose e ativa C2 e C4.
3. C2a e C4b ativam C3. Da mesma forma que nos dois outros mecanismos, C3 é clivada nos fragmentos C3a, que participa da inflamação, e C3b, que atua na citólise e na opsonização.

Consequências da ativação do complemento

Como mencionado anteriormente, as vias clássica, alternativa e da lecitina resultam em cascatas de complemento que ativam C3. A ativação de C3, por sua vez, pode conduzir à citólise, à opsonização e à inflamação.

Citólise A *citólise* de células microbianas envolve o complexo de ataque à membrana (MAC, de *membrane attack complex*), como mostrado na Figura 16.12a:

1. C3 ativada é clivada em C3a e C3b.
2. C3b cliva C5 em C5a e C5b.
3. Os fragmentos C5b, C6, C7 e C8 ligam-se simultaneamente e em sequência, inserindo-se na membrana plasmática da célula invasora (micróbio invasor). C5b a C8 atuam como um receptor para atrair um fragmento de C9. Outros fragmentos de C9 são adicionados para formar um canal transmembrana.

Juntos, C5b a C8 e os múltiplos fragmentos de C9 formam o **complexo de ataque à membrana** (**MAC**, de *membrane attack complex*) (**Figura 16.11**). O MAC cria aberturas na membrana celular de um patógeno e produz canais transmembrana, que permitem o fluxo de líquido extracelular para o interior do patógeno. O influxo de líquido leva ao rompimento da célula microbiana.

A membrana plasmática das células hospedeiras contém proteínas que protegem contra a lise ao impedir que as proteínas do MAC se fixem em sua superfície. Além disso, o MAC constitui a base para os testes de fixação do complemento utilizados no diagnóstico de algumas doenças. Isso é explicado no quadro Aplicações da microbiologia, na página 462, e no Capítulo 18 (ver Figura 18.10, p. 507).

Bactérias gram-negativas são mais suscetíveis à citólise, pois apresentam apenas uma ou poucas camadas de peptideoglicano para proteger a membrana plasmática contra os efeitos do complemento. As bactérias gram-positivas têm várias camadas de peptideoglicano, o que limita o acesso do complemento à membrana plasmática, interferindo, assim, com a citólise. As bactérias que não são destruídas pelo MAC são conhecidas como *MAC-resistentes*.

Opsonização A *opsonização,* ou aderência imune, promove a ligação de um fagócito a um micróbio. Isso intensifica a fagocitose, como a **Figura 16.12b** mostra:

1. C3 ativada é clivada nos fragmentos C3a e C3b ativados.
2. C3b liga-se à superfície de um micróbio, e os receptores dos fagócitos ligam-se a C3b.

Inflamação Descrita na Figura 16.12c:

1. C3 ativada é clivada nos fragmentos C3a e C3b.
2. C3a e C5a ligam-se aos mastócitos e induzem a liberação de histamina e outras substâncias químicas, que aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos durante a *inflamação*. C5a também funciona como um fator quimiotático muito potente, atraindo fagócitos para o local de infecção.

A **Figura 16.13** mostra a inflamação estimulada pelo complemento em mais detalhes do que na Figura 16.12c.

Regulação do complemento

Uma vez que o complemento é ativado, suas capacidades destrutivas, em geral, cessam rapidamente para minimizar a destruição das células hospedeiras. Isso é realizado por várias proteínas reguladoras do sangue do hospedeiro e de certas células, como as células sanguíneas. As proteínas reguladoras estão presentes em concentrações mais altas do que as proteínas do complemento. As proteínas provocam a degradação ou a inibição do complemento ativado. Um exemplo de proteína reguladora é a *CD59,* que impede a montagem das moléculas de C9 para formar o MAC.

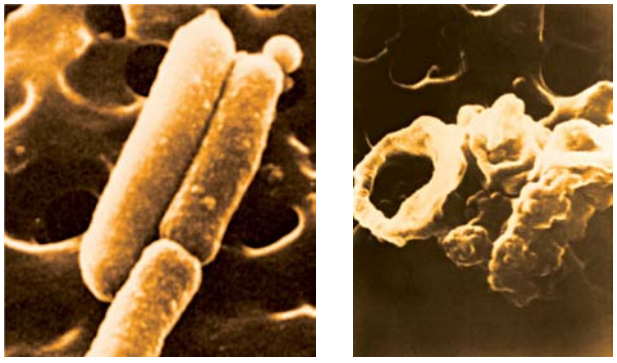


Figura 16.11 O MAC resulta em citólise. Micrografias de uma bactéria em forma de bastonete antes (à esquerda) e depois (à direita) da citólise.

Fonte: reimpressa de Schreiber, R.D., et al. "Bacterial Activity of the Alternative Complement Pathway Generated from 11 Isolated Plasma Proteins," *Journal of Experimental Medicine,* 149:870-882, 1979.

P Como o complemento auxilia no combate a infecções?

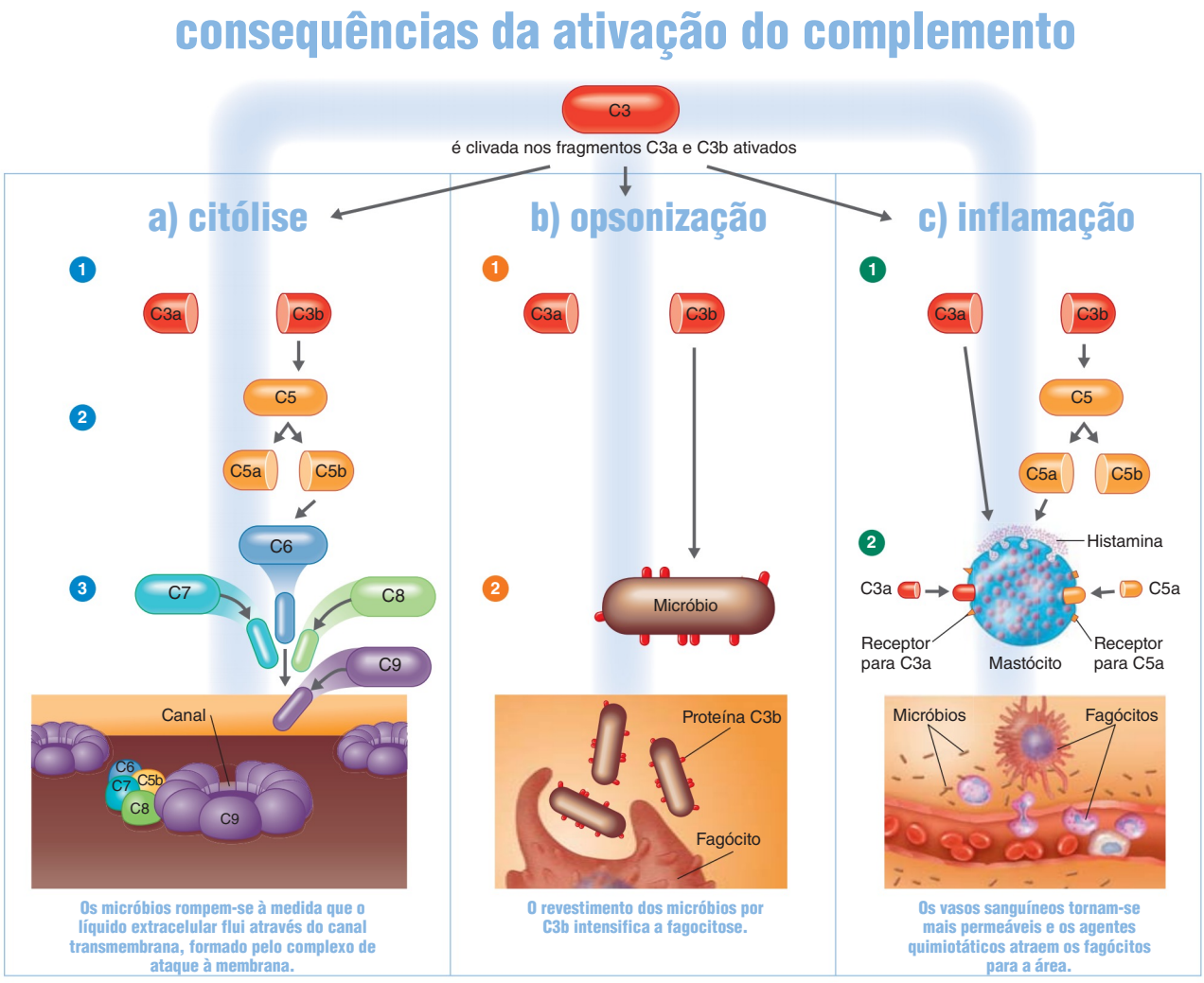
Complemento e doença

Além de sua importância na defesa, o sistema complemento desempenha uma função na causa de doenças como consequência de deficiências herdadas. As deficiências de C1, C2 ou C4 provocam distúrbios vasculares do colágeno, que resultam em hipersensibilidade (anafilaxia); a deficiência de C3, embora rara, resulta no aumento da suscetibilidade a infecções recorrentes por micróbios piogênicos (que produzem pus); e os defeitos de C5 a C9 resultam no aumento da suscetibilidade a infecções por *Neisseria meningitidis* e *N. gonorrhoeae*. O complemento pode desempenhar um papel em doenças que apresentam um componente imunológico, como o lúpus eritematoso sistêmico, a asma, várias formas de artrite, esclerose múltipla e a doença inflamatória intestinal. O complemento também está associado à doença de Alzheimer e a outras síndromes neurodegenerativas.

Evasão do sistema complemento

Algumas bactérias escapam do sistema complemento devido às suas cápsulas, que impedem a ativação do complemento. Por exemplo, algumas cápsulas contêm grandes quantidades de um monossacarídeo, chamado de ácido siálico, que impede a opsonização e a formação do MAC. Outras cápsulas inibem a formação de C3b e C4b e recobrem o C3b, impedindo-o de fazer contato com o receptor nos fagócitos. Algumas bactérias gram-negativas, como a *Salmonella*, podem alongar o polissacarídeo

16.12 FIGURA DE BASE Consequências da ativação do complemento



CONCEITOS-CHAVE

- O sistema complemento é uma outra maneira utilizada pelo corpo no combate a infecções e na destruição de patógenos. Esse componente da imunidade inata "complementa" outras reações imunes.
- O complemento consiste em um grupo de mais de 30 proteínas circulantes no soro que são ativadas em uma cascata: uma proteína do complemento ativa a próxima.
- A cascata pode ser ativada diretamente por um patógeno ou por uma reação antígeno-anticorpo.
- Juntas, essas proteínas destroem os micróbios por (1) citólise, (2) intensificação da fagocitose e (3) inflamação.

O de seu LPS (ver p. 81), o que impede a formação do MAC. Outras bactérias gram-negativas, como *Neisseria gonorrhoeae, Bordetella pertussis*, e *Haemophilus influenzae tipo b*, fixam seus ácidos siálicos aos açúcares presentes na membrana externa, inibindo, por fim, a formação do MAC. Cocos gram-positivos liberam uma enzima que interrompe a função de C5a, o fragmento que atua como fator quimiotático para atrair fagócitos.

Em relação aos vírus, alguns, como o vírus *Epstein-Barr*, ligam-se aos receptores de complemento das células do organismo para iniciarem seu ciclo de vida.

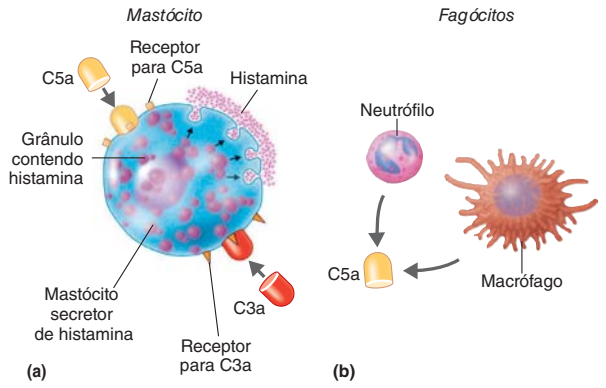


Figura 16.13 Inflamação estimulada pelo complemento. (a) C3a e C5a ligados a mastócitos, basófilos e plaquetas desencadeiam a liberação de histamina, o que aumenta a permeabilidade vascular. **(b)** C5a atua como um fator quimiotático que atrai os fagócitos para o local de ativação do complemento.

P De que modo o complemento é inativado?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é complemento? **16-16**
- Liste as etapas de ativação do complemento pelas vias clássica, alternativa e da lecitina. **16-17**
- Resuma as principais consequências da ativação do complemento. **16-18**

Interferons

Os vírus dependem de suas células hospedeiras para efetivarem a multiplicação viral; por isso, é difícil para o sistema imune inibir as infecções virais sem afetar as próprias células do corpo. Uma forma pela qual uma célula infectada se opõe às infecções virais é por meio de uma família de citocinas chamadas de **interferons** (**IFNs**). Os interferons consistem em uma classe de proteínas produzidas por determinadas células animais, como os linfócitos e os macrófagos. Do mesmo modo que diferentes espécies animais produzem interferons diferentes, tipos celulares distintos no mesmo animal também produzem interferons diferentes. Os interferons produzidos por células humanas protegem essas células, porém induzem pouca atividade antiviral em células de outras espécies, como camundongos ou galinhas. Entretanto, os interferons de uma espécie são ativos contra vários vírus diferentes. Em geral, desempenham um papel importante nas infecções agudas, como nos resfriados e na gripe (*influenza*).

Existem três tipos principais de interferons humanos: o **interferon alfa** (**IFN-α**), o **interferon beta** (**IFN-β**) e o **interferon gama** (**IFN-γ**). A principal função do IFN-α e IFN-β é interferir com a multiplicação viral. Há também vários subtipos de interferons dentro dos principais grupos. Em seres humanos, os interferons são produzidos pelos fibroblastos do tecido conectivo e pelos linfócitos e outros leucócitos. Cada tipo de interferon apresenta um efeito ligeiramente distinto no organismo. Todos os interferons são proteínas pequenas com peso molecular entre 15.000 e 30.000. Essas proteínas são muito estáveis em pH baixo e são razoavelmente resistentes ao calor.

Os IFN-α e β são produzidos em pequenas quantidades pelas células infectadas por vírus e se difundem para as células vizinhas não infectadas (**Figura 16.14**). Ambos os tipos são específicos para a célula hospedeira, mas não são específicos para o vírus. Eles reagem com os receptores da membrana plasmática ou nuclear, induzindo as células não infectadas a expressarem mRNA para sintetizar as **proteínas antivirais** (**AVPs,** de *antiviral proteins*). Essas proteínas são enzimas que interrompem os vários estágios da multiplicação viral. Por exemplo, uma AVP, chamada de *oligoadenilato sintase*, degrada o mRNA viral. Outra, chamada de *proteína-cinase*, inibie a síntese proteica.

O interferon gama é produzido pelos linfócitos e induz neutrófilos e macrófagos a destruir a bactéria. O IFN-γ induz os macrófagos a produzirem óxido nítrico, que parece eliminar tanto bactérias quanto células tumorais ao inibir a produção de ATP. O IFN-γ aumenta a expressão de moléculas de classe I e II e intensifica a apresentação de antígenos.

Os interferons parecem ser as substâncias antivirais ideais, contudo existem alguns problemas. Eles são estáveis apenas por curtos períodos de tempo no corpo, e, assim, seu efeito é limitado. Quando injetados, os interferons apresentam efeitos colaterais, como náuseas, fadiga, cefaleia, vômito, perda de peso e febre. Altas concentrações são tóxicas para o coração, o fígado, os rins e a medula óssea vermelha. Outro problema consiste no fato de que os interferons não têm efeito na multiplicação viral em células previamente infectadas, e alguns vírus (como os adenovírus) apresentam mecanismos de resistência que inibem as proteínas antivirais. Além disso, alguns vírus, como o vírus da hepatite B, não induzem a produção de quantidades suficientes de interferon nas células hospedeiras após a estimulação viral.

A importância dos interferons na proteção do organismo contra os vírus, bem como seu potencial como agentes antitumorais, têm levado à sua produção em larga escala como uma prioridade máxima na saúde. Com sucesso, vários grupos de cientistas têm utilizado a tecnologia do DNA recombinante para induzir a produção de interferons por determinadas espécies de bactérias. (Essa técnica é descrita no Capítulo 9.) Os interferons produzidos por meio das técnicas de DNA recombinante, chamados de *interferons recombinantes* (*rIFNs*, de *recombinant interferons*), são importantes por duas razões: eles são puros e são abundantes.

Em ensaios clínicos, os IFNs não têm apresentado efeitos contra alguns tipos de tumores e somente efeitos limitados contra outros tipos. O IFN-α (Intron A) foi aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de várias doenças associadas aos vírus. Uma delas é o Sarcoma de Kaposi, câncer que ocorre com frequência em pacientes infectados com HIV. Outros usos aprovadas do IFN-α incluem o tratamento das hepatites B e C, do melanoma maligno e da leucemia de células pilosas. Uma formulação de IFN-β (Betaferon) retarda a progressão da esclerose múltipla (EM) e reduz a frequência e a gravidade dos episódios da doença. Outra formulação de IFN-β (Actimmune) tem sido utilizada no tratamento da osteoporose.

Proteínas de ligação ao ferro

Muitas bactérias patogênicas requerem ferro para o seu crescimento vegetativo e sua reprodução (ver Capítulo 15). Os seres humanos requerem o ferro como componente dos citocromos na cadeia transportadora de elétrons, como cofator para os sistemas enzimáticos e como parte da hemoglobina, que transporta o oxigênio no organismo. Muitos patógenos também necessitam do

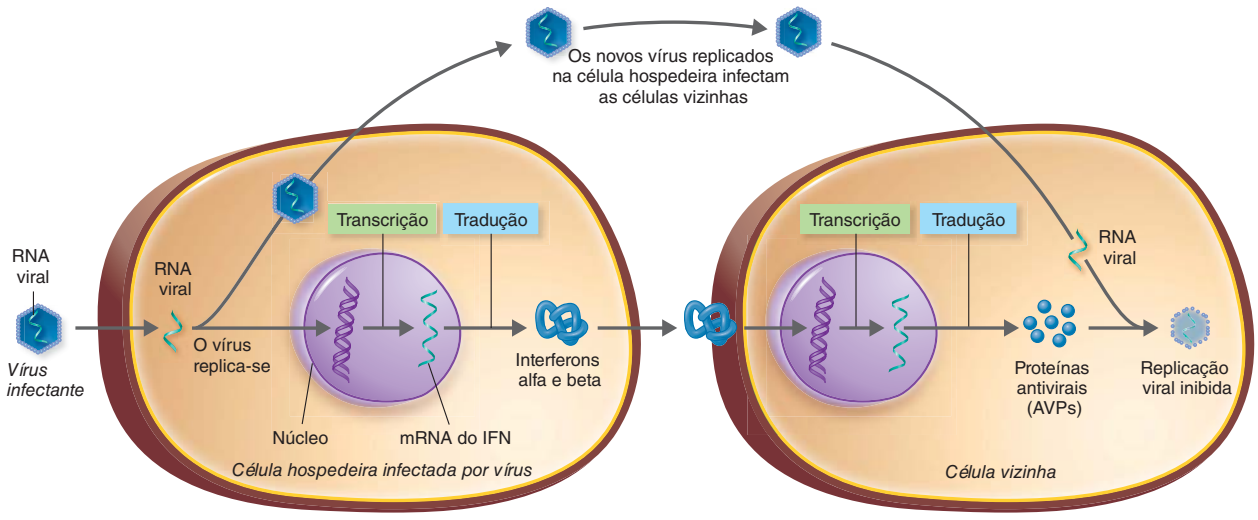


Figura 16.14 Ação antiviral dos interferons (IFNs) α e β. Os interferons são específicos para as células hospedeiras, mas não são específicos para os vírus.

P Como o interferon detém os vírus?

ferro para a sua sobrevivência. Dessa forma, uma infecção cria uma situação interessante na qual patógenos e seres humanos competem pelo ferro disponível.

A concentração de ferro livre no corpo humano é baixa, uma vez que a maior parte do ferro encontra-se ligada a **proteínas de ligação ao ferro** – moléculas como a transferrina, lactoferrina, ferritina e hemoglobina –, cujas funções são transportar e estocar o ferro. A **transferrina** é encontrada no sangue e nos fluidos teciduais. A **lactoferrina** é encontrada no leite, na saliva e no muco. A **ferritina** é encontrada no fígado, baço e medula óssea vermelha, e a **hemoglobina** encontra-se localizada no interior das hemácias. Essas proteínas não só transportam e estocam o ferro, mas também, devido a essas capacidades, privam muitos patógenos do ferro disponível.

Para sobreviver no corpo humano, muitas bactérias patogênicas obtêm ferro através da secreção de proteínas, chamadas de **sideróforos** (ver Figura 15.3, p. 424). Lembre-se de que os sideróforos competem para retirar o ferro das proteínas de ligação ao ferro ao se ligarem mais avidamente a ele. Uma vez que o complexo ferro-sideróforo esteja formado, ele é ocupado pelos receptores do sideróforo, localizados na superfície da bactéria e levados para dentro dela; então, o ferro é separado do sideróforo e utilizado. (Em alguns casos, o ferro entra na bactéria enquanto o sideróforo permanece fora.)

Alguns patógenos não usam o mecanismo do sideróforo para obter o ferro. Por exemplo, *Neisseria meningitidis*, agente causador da meningite, produz receptores em sua superfície que se ligam diretamente às proteínas de ligação ao ferro de seres humanos. Então, essa proteína, juntamente com o ferro ligado, é levada para dentro da célula bacteriana. Alguns patógenos, como *Streptococcus pyogenes*, liberam hemolisina, proteína que provoca a lise (destruição) das hemácias. A hemoglobina é, então, degradada por outras proteínas bacterianas para capturar o ferro.

Peptídeos antimicrobianos

Embora recentemente descobertos, os **peptídeos antimicrobianos** (**AMPs**, de *antimicrobial peptides*) podem estar entre os componentes mais importantes da imunidade inata (ver também o Capítulo 20, p. 575). Os peptídeos antimicrobianos são pequenos peptídeos constituídos de uma cadeia de 12 a 50 aminoácidos sintetizados nos ribossomos. Eles foram descobertos inicialmente na pele de

Caso clínico

Nos neutrófilos, o NADPH é reoxidado a $NADP^+$ por um complexo de membrana, denominado NADP oxidase, que utiliza este elétron para produzir um radical superóxido ($O_2^{-}\cdot$) a partir do O_2. O superóxido será convertido em peróxido de hidrogênio, e a explosão de H_2O_2 resultante destrói o patógeno. Uma vez que os neutrófilos de Jacob não funcionam adequadamente, o pediatra precisa encontrar uma forma de estimular o sistema imune do garoto para que este possa eliminar o fungo que invadiu a corrente sanguínea.

Qual enzima converte os radicais superóxido em peróxido de hidrogênio? (Ver a figura do Caso clínico da p. 456.) Qual tratamento você acredita que o pediatra de Jacob deve sugerir para a DGC do menino?

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Coleta de soro

É comum a coleta de mais de uma amostra de sangue para testes laboratoriais. O sangue é coletado em tubos que possuem tampas de cores diferentes (**Figura A**). A quantidade total pode ser necessária para a cultura de micróbios ou para determinar o tipo sanguíneo. O soro pode ser necessário para se testar a presença de enzimas ou de outras substâncias químicas no sangue. O soro é o líquido cor de palha que permanece após a coagulação do sangue. O plasma sanguíneo é o líquido que permanece depois que os elementos constituintes são removidos do sangue não coagulado por centrifugação, por exemplo.

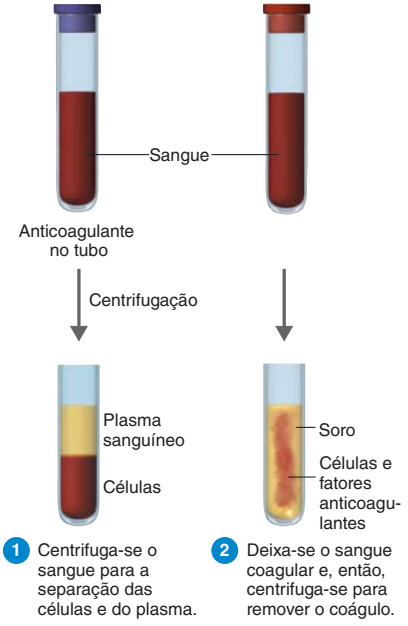


Figura A Coleta de células do sangue e soro.

Por que se testar a presença de complemento?

A atividade do complemento é medida, pois a deficiência do complemento pode estar associada a infecções bacterianas recorrentes. Além disso, o complemento é o componente essencial das doenças imunes complexas. Uma diminuição do complemento no soro, que ocorre quando o complemento é utilizado nos complexos imunes, pode ser usada para se monitorar o progresso e o tratamento de doenças imunes complexas, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.

A **Figura B** mostra como a atividade total do complemento é mensurada. Diluições do soro do paciente são misturadas a hemácias de carneiro (RBCs, de *red blood cells*) e a anticorpos contra as RBCs (anti-RBCs) de carneiro. Após uma incubação de 37°C por 20 minutos, o grau de hemólise, rompimento das hemácias, é determinado.

Qual é a finalidade das RBCs e dos anticorpos anti-RBCs?

Os anticorpos reagirão com o antígeno (RBCs). Isso ativará o complemento no soro do paciente. O grau de lise é relativo à quantidade de complemento presente, sendo expresso pela porcentagem de hemólise produzida.

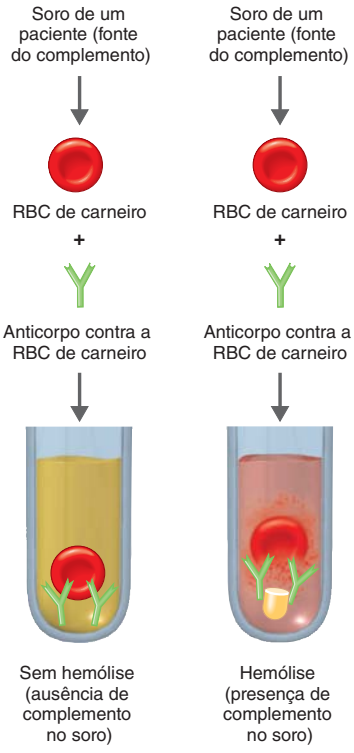


Figura B Teste do complemento.

rãs, na linfa de insetos e nos neutrófilos humanos; até hoje, mais de 600 AMPs foram descobertos em quase todas as plantas e animais. Os AMPs têm um amplo espectro de atividades antimicrobianas, incluindo atividade contra bactérias, vírus, fungos e parasitos eucariotos. A síntese de AMPs é desencadeada por proteínas e moléculas de açúcares localizados na superfície dos micróbios. As células produzem AMPs quando os produtos químicos dos micróbios se fixam aos receptores semelhantes ao Toll (ver p. 442).

Os modos de ação dos AMPs incluem a inibição da síntese da parede celular, a formação de poros na membrana plasmática, resultando em lise, e a destruição do DNA e do RNA. Entre os AMPs produzidos pelos seres humanos estão a *dermicidina*, produzidas pelas glândulas sudoríparas; as *defensinas* e as *catelicidinas,* produzidas pelos neutrófilos, macrófagos e pelo epitélio; e a *trombocidina*, produzida pelas plaquetas.

Os cientistas estão especialmente interessados nos AMPs por várias razões. Além do amplo espectro de atividades, os AMPs têm mostrado sinergismo (trabalho conjunto) com outros agentes antimicrobianos, de modo que o efeito desses componentes ao trabalharem em conjunto é maior que apenas de um ou outro trabalhando individualmente. Os AMPs também são muito estáveis em uma faixa extensa de pH. O que é particularmente significativo é que os micróbios parecem não desenvolver resistência, mesmo que sejam expostos aos AMPs por um longo período.

Além de seus efeitos fatais, os AMPs participam em várias outras funções imunes. Por exemplo, os AMPs podem sequestrar o LPS liberado de bactérias gram-negativas. Lembre-se de que o lipídeo A, um componente do LPS, funciona como endotoxina e é responsável pelos sintomas associados a infecções por bactérias gram-negativas (choque séptico). Tem sido observado que os AMPs atraem vigorosamente as células dendríticas, que destroem os micróbios por fagocitose e iniciam a resposta imune adaptativa. Além disso, também tem sido demonstrado que os AMPs recrutam os mastócitos, que, por sua vez, aumentam a permeabilidade vascular e a vasodilatação. Isso resulta em uma inflamação que destrói os micróbios, limita a extensão do dano e inicia o reparo tecidual.

A **Tabela 16.2** contém um resumo das defesas da imunidade inata.

Tabela 16.2 Resumo das defesas da imunidade inata

Componente	Funções
PRIMEIRA LINHA DE DEFESA: PELE E MEMBRANAS MUCOSAS	
FATORES FÍSICOS	
Epiderme da pele	A pele intacta forma uma barreira física contra a entrada de micróbios; a descamação auxilia na remoção dos micróbios.
Membranas mucosas	Inibem a entrada de vários micróbios, porém não são tão eficazes quanto a pele intacta.
Muco	Retém os micróbios nos tratos gastrintestinal e respiratório.
Aparelho lacrimal	Produz as lágrimas que removem os micróbios; as lágrimas contêm lisozima, enzima que destrói as paredes celulares, sobretudo de bactérias gram-positivas.
Saliva	Dilui e remove os micróbios da boca.
Pelos	Filtram e retêm os micróbios e a poeira no nariz.
Cílios	Junto com o muco formam o elevador ciliar, que retém e remove os micróbios do trato respiratório superior.
Epiglote	Impede a entrada de micróbios no trato respiratório inferior.
Cera de ouvido	Impede a entrada de micróbios no ouvido.
Urina	Remove os micróbios da uretra, impedindo a colonização do trato urogenital.
Secreções vaginais	Expelem os micróbios para fora do corpo.
Peristalse, defecação, vômito e diarreia	Expelem os micróbios do corpo.
FATORES QUÍMICOS	
Sebo	Forma um filme protetor ácido sobre a superfície da pele, inibindo o crescimento microbiano.
Cera de ouvido	Os ácidos graxos na cera de ouvido inibem o crescimento de bactérias e fungos.
Transpiração	Remove os micróbios da pele e contém lisozima; a lisozima também está presente nas lágrimas, na saliva, nas secreções nasais, na urina e nos fluidos teciduais.
Saliva	Contém lisozima, ureia e ácido úrico, que inibem os micróbios e imunoglobulina A, que previne a fixação de micróbios às membranas mucosas. A ligeira acidez impede o crescimento microbiano.
Suco gástrico	A alta acidez destrói bactérias e a maioria das toxinas no estômago.
Secreções vaginais	A quebra do glicogênio em ácido láctico produz uma ligeira acidez, que impede o crescimento bacteriano e fúngico.
Urina	Contém lisozima. A ligeira acidez impede o crescimento microbiano.
SEGUNDA LINHA DE DEFESA	
CÉLULAS DEFENSIVAS	
Fagócitos	Fagocitose por células como neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas e macrófagos.
Célula *natural killer* (NK)	Destrói as células infectadas, liberando grânulos de perforina e granzimas. Os fagócitos, em seguida, destroem as células.
INFLAMAÇÃO	Isola e destrói os micróbios e inicia o reparo tecidual.
FEBRE	Intensifica os efeitos dos interferons, inibe o crescimento de alguns micróbios e acelera as reações do corpo que auxiliam no reparo.
SUBSTÂNCIAS ANTIMICROBIANAS	
Sistema complemento	Causa a citólise de micróbios, promove a fagocitose e contribui para a inflamação.
Interferons	Protegem as células hospedeiras não infectadas da infecção viral. O IFN-γ intensifica a fagocitose.
Proteínas de ligação ao ferro	Inibem o crescimento de determinadas bactérias ao reduzirem a quantidade de ferro disponível.
Peptídeos antimicrobianos (AMPs)	Inibem a síntese da parede celular, formam poros na membrana plasmática, causando lise, e danificam o DNA e o RNA.

Resolução do caso clínico

A superóxido dismutase (SOD) é uma enzima utilizada na conversão dos radicais superóxido em oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio. O pediatra de Jacob sugere tratá-lo com interferon gama (IFN-γ) recombinante, que estimulará os neutrófilos e os macrófagos de Jacob a destruírem os fungos infectantes. O mecanismo de ação é desconhecido, e o IFN-γ não consiste em uma cura; Jacob deverá tomar IFN-γ para o resto de sua vida ou até que ele possa receber um transplante de medula óssea.

442 448 452 456 461 464

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que é um interferon? **16-19**
- Por que o IFN-α e o IFN-β compartilham o mesmo receptor nas células-alvo, ao passo que o IFN-γ possui um receptor diferente? **16-20**
- Qual é o papel dos sideróforos na infecção? **16-21**
- Por que os cientistas estão interessados nos AMPs? **16-22**

Resumo para estudo

Introdução (p. 439)

1. A capacidade de combater as doenças por meio das defesas do corpo é chamada de imunidade.
2. A falta de imunidade é chamada de suscetibilidade.

Conceito de imunidade (p. 442)

1. A imunidade inata refere-se a todas as defesas do corpo que o protegem contra qualquer tipo de patógeno.
2. A imunidade adaptativa refere-se às defesas (anticorpos) contra microrganismos específicos.
3. Os receptores semelhantes ao Toll, presentes nas membranas plasmáticas de macrófagos e células dendríticas, ligam-se aos micróbios invasores.

Primeira linha de defesa: pele e membranas mucosas (pp. 442-445)

1. A primeira linha de defesa do corpo contra infecções consiste em uma barreira física e nas substâncias químicas não específicas da pele e das membranas mucosas.

Fatores físicos (pp. 442-444)

1. A estrutura da pele intacta e da queratina, uma proteína à prova d'água, oferece resistência à invasão microbiana.
2. Alguns patógenos podem penetrar as membranas mucosas.
3. O aparelho lacrimal protege os olhos de substâncias irritantes e microrganismos.
4. A saliva remove os microrganismos dos dentes e da língua.
5. O muco retém muitos microrganismos que penetram os tratos respiratório e gastrintestinal; no trato respiratório inferior, o elevador ciliar move o muco para cima e para fora.
6. O fluxo de urina retira os microrganismos do trato urinário, e as secreções vaginais removem os microrganismos da vagina.

Fatores químicos (pp. 444-445)

1. Os ácidos graxos presentes no sebo e na cera de ouvido inibem o crescimento de bactérias patogênicas.
2. A transpiração remove os microrganismos da pele.
3. A lisozima é encontrada nas lágrimas, na saliva, nas secreções nasais e na perspiração.
4. A acidez elevada (pH 1,2-3,0) do suco gástrico impede o crescimento microbiano no estômago.

Microbiota normal e imunidade inata (p. 445)

1. A microbiota normal modifica o ambiente, um processo que pode impedir o crescimento de patógenos.

Segunda linha de defesa (pp. 446-464)

1. A entrada de micróbios na primeira linha de defesa estimula a produção de fagócitos, a inflamação, a febre e as substâncias antimicrobianas.

Elementos constituintes do sangue (pp. 446-448)

1. O sangue consiste em plasma (fluido) e em elementos constituintes (células e plaquetas).
2. Os leucócitos (glóbulos brancos) são divididos em granulócitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos) e agranulócitos.
3. Em muitas infecções, o número de leucócitos aumenta (leucocitose); algumas infecções são caracterizadas por leucopenia (diminuição do número de leucócitos).

Sistema Linfático (pp. 448-449)

1. O sistema linfático consiste em vasos linfáticos, linfonodos e tecidos linfoides.
2. O líquido intersticial retorna ao plasma sanguíneo através dos vasos linfáticos.

Fagócitos (pp. 449-452)

1. A fagocitose é a ingestão de microrganismos ou material particulado por uma célula.
2. A fagocitose é realizada pelos fagócitos, certos tipos de leucócitos ou por seus derivados.

Ações das células fagocíticas (pp. 449-450)

3. Os monócitos aumentados tornam-se macrófagos livres e macrófagos fixos.

4. Os macrófagos fixos estão localizados em tecidos específicos e fazem parte do sistema fagocítico mononuclear.
5. Os granulócitos, sobretudo os neutrófilos, predominam durante os estágios iniciais da infecção, ao passo que os monócitos predominam à medida que a infecção regride.

Mecanismo da fagocitose (pp. 450-451)

6. A quimiotaxia é o processo pelo qual os fagócitos são atraídos aos microrganismos.
7. Os receptores semelhantes ao Toll presentes em um fagócito aderem-se às células microbianas. A aderência pode ser facilitada pela opsonização – revestimento do micróbio com proteínas do soro.
8. Os pseudópodes dos fagócitos englobam os microrganismos e os envolvem em um fagossomo para finalizar a digestão.
9. Muitos microrganismos fagocitados são destruídos por enzimas lisossômicas e agentes oxidantes.

Evasão microbiana da fagocitose (p. 452)

10. Alguns micróbios não são destruídos e podem até mesmo se reproduzirem nos fagócitos.
11. Os mecanismos de evasão incluem proteína M, cápsulas, leucocidinas, complexos de ataque à membrana e prevenção da formação de fagolisossomo.

Inflamação (pp. 452-455)

1. A inflamação é uma resposta corporal a uma lesão celular. A inflamação é caracterizada por dor, calor, rubor e edema e, em algumas ocasiões, perda de função.
2. O TNF-α estimula a produção de proteínas de fase aguda.

Vasodilatação e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos (pp. 453-454)

3. A liberação de histamina, cininas e prostaglandinas causa a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular.
4. Os coágulos sanguíneos podem formar-se ao redor de um abscesso, de modo a impedir a disseminação da infecção.

Migração fagocítica e fagocitose (pp. 454-455)

5. Os fagócitos possuem a capacidade de adesão ao revestimento dos vasos sanguíneos (marginação) e também apresentam a habilidade de se comprimir entre estes vasos (diapedese).
6. O pus é o acúmulo de tecido danificado e micróbios mortos, além de granulócitos e macrófagos.

Reparo tecidual (p. 455)

7. Um tecido é reparado quando o estroma (tecido de sustentação) ou o parênquima (tecido funcional) produz novas células.
8. O reparo pelos fibroblastos de um estroma resulta em uma cicatriz.

Febre (pp. 455-456)

1. Febre é uma elevação anormal da temperatura corporal produzida em resposta a uma infecção bacteriana ou infecção viral.
2. As endotoxinas bacterianas, a interleucina 1 e o TNF-α podem induzir febre.
3. Um calafrio indica que a temperatura corporal está se elevando. A crise (sudorese) indica que a temperatura corporal está caindo.

Substâncias antimicrobianas (pp. 456-464)

Sistema complemento (p. 456-460)

1. O sistema complemento é formado por um grupo de proteínas do soro sanguíneo que ativam uma a outra para destruir os microrganismos invasores.
2. As proteínas do complemento são ativadas em cascata.
3. A ativação de C3 pode resultar em lise celular, inflamação e opsonização.
4. O complemento é ativado pelas vias clássica, alternativa e da lecitina.
5. O complemento é desativado por proteínas reguladoras do hospedeiro.
6. Deficiências do complemento podem resultar em aumento da suscetibilidade a doenças.
7. Algumas bactérias escapam da destruição pelo complemento por intermédio de cápsulas, complexos carboidrato-lipídeo de superfície e destruição enzimática de C5a.

Interferons (p. 460)

8. Os IFN-α e β são produzidos em resposta a uma infecção viral.
9. Os IFN-α e β induzem a produção de proteínas antivirais (AVPs) pelas células não infectadas que impedem a replicação viral.
10. Os IFN-α e β são célula-específicas, mas não vírus-específicos.
11. O IFN-γ ativa neutrófilos e macrófagos para destruir bactérias.

Proteínas de ligação ao ferro (pp. 460-461)

12. As proteínas de ligação ao ferro transportam e armazenam ferro, privando a maioria dos patógenos do ferro disponível.

Peptídeos antimicrobianos (pp. 461-464)

13. Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) inibem a síntese da parede celular, formam poros na membrana plasmática e destroem o DNA e o RNA.
14. Os peptídeos antimicrobianos são produzidos por quase todas as plantas e animais, e a resistência bacteriana aos AMPs ainda não foi observada.

Questões para estudo

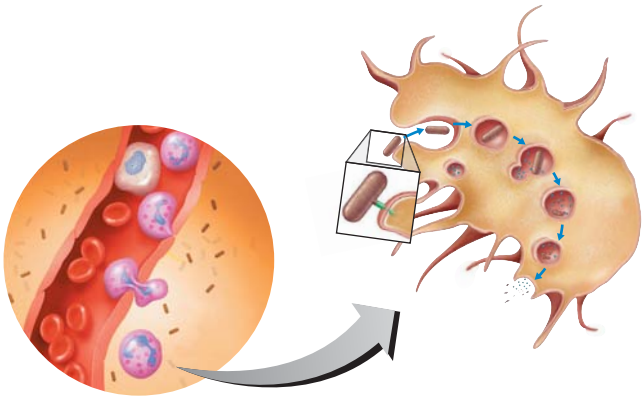
Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Identifique pelo menos um fator químico e um fator físico que impedem os micróbios de penetrarem o corpo pelo:
   a. trato urinário.
   b. trato reprodutivo.
2. Defina *inflamação* e liste suas características.
3. O que são interferons? Discuta suas funções na imunidade inata.
4. Como o sistema complemento pode causar o choque endotóxico?
5. Pacientes com a doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X são suscetíveis a infecções porque seus neutrófilos não geram uma explosão oxidativa. Qual é a relação entre explosão oxidativa e infecção?
6. Por que as hemácias são hemolisadas quando uma pessoa recebe transfusão de um tipo sanguíneo incompatível?

7. Dê vários exemplos de como os micróbios podem escapar do sistema complemento.
8. DESENHE Identifique na figura os seguintes processos que resultam na fagocitose: marginação, diapedese, aderência e formação de fagolisossomo.



9. Os componentes a seguir estão envolvidos na imunidade inata ou na imunidade adaptativa? Identifique a função de cada um na imunidade:
   a. TLRs.
   b. transferrinas.
   c. peptídeos antimicrobianos.
10. NOMEIE Estes agranulócitos não são fagocíticos até que eles circulem fora da corrente sanguínea.

Múltipla escolha

1. A *Legionella* utiliza os receptores C3b para penetrar nos monócitos. Isso:
   a. impede a fagocitose.
   b. degrada o complemento.
   c. inativa o complemento.
   d. impede a inflamação.
   e. impede a citólise.
2. A *Chlamydia* pode impedir a formação do fagolisossomo e, portanto, ela pode:
   a. evitar a sua fagocitose.
   b. evitar a sua destruição pelo complemento.
   c. impedir a aderência.
   d. evitar ser digerida.
   e. nenhuma das alternativas.
3. Se os seguintes termos fossem colocados em ordem de ocorrência, qual seria o *terceiro* passo?
   a. Diapedese.
   b. Digestão.
   c. Formação de um fagossomo.
   d. Formação de um fagolisossomo.
   e. Marginação.
4. Se os seguintes termos fossem colocados em ordem de ocorrência, qual seria o *terceiro* passo?
   a. Ativação de C5 a C9.
   b. Lise celular.
   c. Reação antígeno-anticorpo.
   d. Ativação de C3.
   e. Ativação de C2 a C4.
5. Um hospedeiro humano pode impedir que um patógeno obtenha quantidades suficientes de ferro por todas as seguintes opções, *exceto:*
   a. redução do consumo de ferro na dieta.
   b. ligação do ferro à transferrina.
   c. ligação do ferro à hemoglobina.
   d. ligação do ferro à ferritina.
   e. ligação do ferro aos sideróforos.
6. Uma diminuição na produção de C3 resultaria em:
   a. aumento da suscetibilidade a infecções.
   b. aumento do número de leucócitos.
   c. aumento da fagocitose.
   d. ativação de C5 a C9.
   e. nenhuma das alternativas.
7. Em 1884, Elie Metchnikoff observou células sanguíneas que foram coletadas ao redor de um espinho inserido em um embrião de estrela-do-mar. Essa foi a descoberta de:
   a. células sanguíneas.
   b. estrelas-do-mar.
   c. fagocitose.
   d. imunidade.
   e. nenhuma das alternativas.
8. A bactéria *Helicobacter pylori* utiliza a enzima urease para neutralizar uma defesa química encontrada no órgão humano em que vive. Essa defesa química é (são):
   a. lisozima.
   b. ácido hidroclorídrico.
   c. radicais superóxido.
   d. sebo.
   e. complemento.
9. Qual das afirmativas a seguir sobre o IFN-α é *falsa*?
   a. Interfere com a replicação viral.
   b. É célula-específico.
   c. É liberado pelos fibroblastos.
   d. É vírus-específico.
   e. É liberado pelos linfócitos.
10. Qual dos seguintes termos *não* estimula a fagocitose?
    a. Citocinas.
    b. IFN-γ.
    c. C3b.
    d. Lipídeo A.
    e. Histamina.

Análise

1. Qual é o papel da transferrina no combate a uma infecção?
2. Existe uma variedade de fármacos disponíveis com a capacidade de reduzir a inflamação. Comente sobre o risco do uso indevido desses fármacos anti-inflamatórias.
3. Para ser um parasito bem-sucedido, o micróbio deve escapar da destruição pelo complemento. A lista a seguir fornece exemplos de técnicas de evasão do complemento. Para cada micróbio, identifique a doença que ele causa e descreva como sua estratégia permite que ele escape da destruição pelo complemento.

Patógeno	Estratégia
Estreptococo do grupo A	O C3 não se liga à proteína M
Haemophilus influenzae tipo b	Possui uma cápsula
Pseudomonas aeruginosa	Modifica os polissacarídeos da parede celular
Trypanosoma cruzi	Degrada C1

4. A lista a seguir identifica um fator de virulência para cada microrganismo selecionado. Descreva o efeito de cada fator listado. Dê o nome da doença causada por cada organismo.

Microrganismo	Fator de virulência
Influenzavirus	Causa a liberação de enzimas lisossômicas
Mycobacterium tuberculosis	Inibe a fusão do lisossomo
Toxoplasma gondii	Impede a acidificação do fagossomo
Tricophyton	Secreta queratinase
Trypanosoma cruzi	Lisa a membrana fagossômica

Aplicações clínicas e avaliação

1. Pessoas com infecções de garganta e nariz causadas pelo *Rhinovirus* têm um aumento de 80 vezes nas cininas, porém nenhum aumento na histamina. O que você espera dos sintomas dessa infecção pelo rinovírus? Qual doença é causada pelos rinovírus?
2. Um hematologista frequentemente faz a contagem diferencial de leucócitos a partir de uma amostra de sangue. Essa contagem determina os números relativos de leucócitos do sangue. Por que esses números são importantes? O que você acha que um hematologista encontraria em uma contagem diferencial de leucócitos de um paciente com mononucleose? Com neutropenia? Com eosinofilia?
3. A deficiência de adesão leucocitária (LAD, de *leukocyte adherence deficiency*) é uma doença hereditária que resulta na incapacidade dos neutrófilos de reconhecer microrganismos ligados ao C3b. Quais são as consequências mais prováveis da LAD?
4. Os neutrófilos de pessoas com a síndrome de Chédiak-Higashi (CHS, de *Chédiak-Higashi syndrome*) apresentam uma quantidade de receptores quimiotáticos abaixo do normal, além de lisossomos que se rompem espontaneamente. Quais são as consequências da CHS?
5. Considere o seguinte:
   a. Experimentos em laboratório mostram que lecitinas de plantas podem se ligar à manose da membrana plasmática de células humanas. Por que as lecitinas humanas de ligação à manose não se ligam às células humanas?
   b. Cerca de 4% da população humana apresenta deficiência de lecitinas de ligação à manose. De que modo essa deficiência pode afetar uma pessoa?

Na clínica

Como enfermeira(o) perinatal, você precisa discutir os resultados do teste de anticorpos contra o parvovírus B19 com a sua paciente de 22 anos de idade. A paciente está grávida e apresenta um alto título de IgM contra o parvovírus.

Dica: leia sobre classes de imunoglobulinas nas páginas 473 a 475. A infecção pelo parvovírus B19 é discutida na página 595.

17

Imunidade adaptativa: defesas específicas do hospedeiro

Diferentemente da imunidade inata, a imunidade adaptativa é induzida e específica para um micróbio invasor em particular ou para uma substância estranha. A imunidade adaptativa consiste em duas partes: imunidade humoral e imunidade celular. Outra diferença com a imunidade inata é que a imunidade adaptativa apresenta ainda um componente de memória.

A imunidade humoral envolve anticorpos produzidos pelas células B, ao passo que a imunidade celular envolve as células T. Ambas as partes da imunidade adaptativa envolvem o reconhecimento de antígenos específicos, seguido pela ativação e pela expansão clonal das células imunes, o que resulta na produção de células efetoras e de memória. As células efetoras da imunidade humoral têm como alvo antígenos localizados fora das células, como bactérias em multiplicação nos espaços extracelulares do hospedeiro. As células efetoras da imunidade celular, por sua vez, têm como alvo antígenos localizados no interior das células, por exemplo, uma célula infectada por vírus.

O fagócito mostrado na micrografia é importante tanto na imunidade inata quanto na adaptativa. Observe as numerosas projeções da membrana celular. Elas se estendem e se contraem constantemente, o que permite que a célula B se mova em direção às bactérias e as englobe.

Ver páginas 440 a 441 para um Panorama de todo o sistema imune.

Macrófagos englobando bactérias e resíduos com seus pseudópodes. Eles digerem as bactérias para a obtenção de alimento.

Sistema imune adaptativo

OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-1 Comparar e diferenciar as imunidades inata e adaptativa.

A **imunidade adaptativa** consiste em uma variedade de defesas microbianas que tem como alvos patógenos específicos. Ao contrário das defesas inatas, as defesas do sistema imune adaptativo são adquiridas por meio de uma infecção ou vacinação e são altamente específicas. Sabe-se há muito tempo tempo que a imunidade a certas doenças infecciosas pode ser adquirida durante a vida. Se um indivíduo se recupera de varíola ou sarampo, quase sempre ele se torna imune a essa doença em particular quando exposto novamente a ela. De alguma forma, o corpo adquire uma memória da infecção, permitindo a sua adaptação, o que reduz efetivamente o desenvolvimento de infecções oriundas de exposições repetidas. Com o desenvolvimento da medicina ao longo dos séculos, foram descobertos métodos para mimetizar a imunidade adaptativa contra determinadas doenças por meio da exposição intencional das pessoas a versões inofensivas dos patógenos, tornando-as imunes. Atualmente, chamamos essa prática de *imunização* ou *vacinação* (ver Capítulo 18, pp. 493-500). A aplicação da vacina contra a varíola, a primeira doença para a qual a vacinação foi desenvolvida, ocorreu quase cem anos antes de qualquer conhecimento sobre patógenos microscópicos.

O sistema imune adaptativo entra em ação apenas quando as defesas inatas – barreiras físicas, como a pele e as membranas mucosas, células fagocíticas, como macrófagos no sangue, e inflamação – falham na neutralização de um micróbio. Enquanto as respostas do sistema inato são as mesmas independentemente da substância estranha, o sistema adaptativo combate os patógenos microbianos, toxinas, ou outras substâncias específicas em questão. As defesas do sistema adaptativo levam vários dias ou mais para se desenvolverem completamente, ao passo que os efeitos das respostas do sistema inato são mais imediatos.

A primeira vez que o sistema imune adaptativo encontra e combate uma substância estranha específica é chamada de *resposta primária*. Interações posteriores com a mesma célula ou substância desencadearão uma *resposta secundária*, que será mais rápida e mais efetiva devido à "memória" da primeira infecção. Esse componente de memória é importante e exclusivo ao sistema imune adaptativo. Isso também explica por que um indivíduo que contrai e se recupera de varíola ou sarampo pode adquirir uma imunidade de longo prazo contra essas doenças em particular.

Outro elemento importante do sistema imune adaptativo consiste em sua capacidade de diferenciar entre células "próprias" normais de células "não próprias". Isso é essencial, uma vez que sem essa capacidade o sistema imune pode atacar componentes do corpo que ele deveria proteger.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A vacinação é um exemplo de imunidade inata ou adaptativa? **17-1**

Natureza dupla do sistema imune adaptativo

OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-2 Diferenciar imunidade humoral de imunidade celular.

A imunidade adaptativa é considerada um **sistema duplo**, apresentando componentes celulares e humorais. A seguir, resumiremos brevemente esses componentes.

Visão geral da imunidade humoral

Desde a antiguidade até o século XIX, a comunidade médica acreditava que a saúde dependia de quatro fluidos corporais diferentes, ou *humores*: o sangue, a fleuma, a bile preta e a bile amarela. A nova ciência da imunologia adotou o termo **imunidade humoral** ao descrever a imunidade conferida por moléculas protetoras, chamadas de **anticorpos**. Os anticorpos combatem moléculas estranhas, denominadas **antígenos**. A imunidade humoral envolve os **linfócitos B**, mais comumente conhecidos como **células B**, os quais removem vírus, bactérias e toxinas dos fluidos teciduais do corpo e do sangue pelo reconhecimento de antígenos e da produção de anticorpos contra eles. O reconhecimento de diferentes antígenos depende dos *receptores de células B,* que revestem a superfície das células B.

As células B foram assim denominadas em homenagem à fonte onde foram inicialmente observadas, a *bursa de Fabricius*, órgão especializado de aves. Em seres humanos, os linfócitos são inicialmente produzidos no fígado fetal, entretanto por volta do terceiro mês de vida, o local de produção e maturação, ou "instrução", das células B torna-se a medula óssea vermelha.

Caso clínico: só um arranhão

Joanna Marsden é médica-legista em um grande hospital da cidade. Ela recebeu uma solicitação de necropsia para a Sra. Vasquez, mulher de 44 anos que faleceu recentemente após uma visita ao departamento de emergência. De acordo com o prontuário médico, a Sra. Vasquez chegou ao departamento de emergência reclamando que "não estava se sentindo bem" há vários dias. O exame inicial, realizado pelo médico de plantão, revelou um arranhão no antebraço direito da Sra. Vasquez, contudo sem sinais de infecção. A Sra. Vasquez foi tratada com oxigênio, porém apresentou uma piora progressiva. Ela faleceu 4 horas após a sua admissão. Quando a Dra. Marsden realizou a necropsia na Sra. Vasquez, ela descobriu que a causa da morte foi uma coagulação intravascular disseminada consistente com choque séptico.

O que provocou a coagulação intravascular disseminada e o choque séptico que levaram à morte da Sra. Vasquez? Leia mais para descobrir.

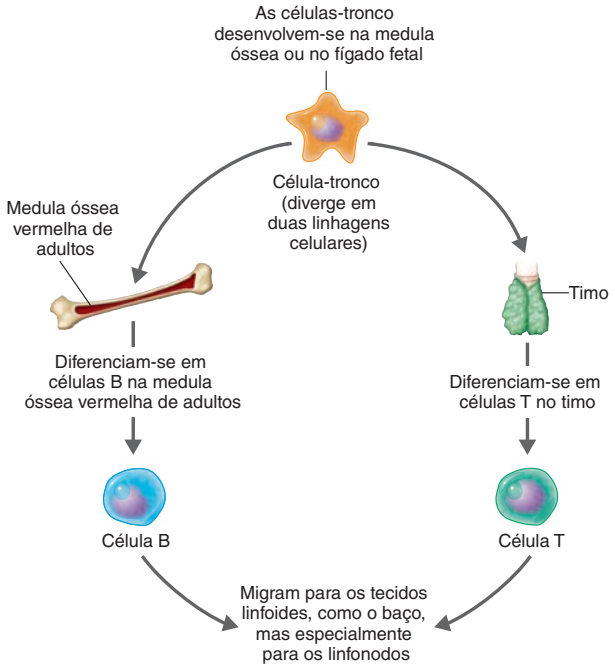


Figura 17.1 Diferenciação de células T e células B. Tanto as células B quanto as células T se originam de células-tronco presentes na medula óssea vermelha de adultos ou no fígado fetal. Algumas células atravessam o timo e emergem como células T maduras. Outras provavelmente permanecem na medula óssea vermelha e tornam-se células B. Ambos os tipos celulares migram, em seguida, para os tecidos linfoides, como os linfonodos ou o baço.

P Qual célula, T ou B, produz anticorpos?

Visão geral da imunidade celular

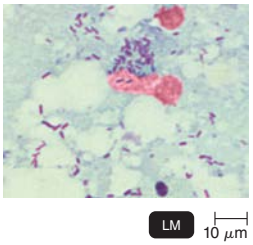
Os **linfócitos T**, ou **células T**, são a base da **imunidade celular**. Essa forma de imunidade também é chamada de **imunidade mediada por células**. As células T não se ligam diretamente aos antígenos, no entanto elas reconhecem peptídeos antigênicos após o seu processamento por células fagocíticas, como os macrófagos.

As células T e B desenvolvem-se a partir de células-tronco na medula óssea, como ilustrado na **Figura 17.1**. Contudo, as células T foram assim denominadas devido ao fato de que, diferentemente das células B, elas sofrem maturação sob a influência do *timo*.

Tanto as células T como as células B são encontradas principalmente no sangue e nos órgãos linfoides. As respostas da imunidade celular são direcionadas ao combate de antígenos que se concentram no interior das células, ao passo que as respostas da imunidade humoral são direcionadas aos antígenos extracelulares (como aqueles encontrados no sangue ou em outros fluidos corporais). Isso significa que a imunidade celular geralmente apresenta um melhor desempenho no combate aos vírus que infectam uma célula, bem como em algumas infecções fúngicas e parasitárias, que normalmente envolvem patógenos muito maiores do que as bactérias e os vírus. Uma vez que a imunidade humoral combate invasores localizados fora das células, seus esforços tendem a ser direcionados para bactérias e suas toxinas, bem como para os vírus antes de sua penetração nas células-alvo.

Caso clínico

A Dra. Marsden realiza uma coloração de Gram em um esfregaço sanguíneo da paciente (ver figura). Ela precisa descobrir qual a bactéria, se existe alguma associada, provocou a coagulação intravascular disseminada, o choque séptico e a posterior morte da Sra. Vasquez.



Descreva as bactérias presentes na figura. Quais outras células você consegue identificar?

469 470 474 477 481 484

As células T (do mesmo modo que as células B) respondem aos antígenos por meio de receptores localizados em suas superfícies – **os receptores de células T** (**TCRs**, de *T cell receptors*). O contato de um antígeno complementar a um TCR pode induzir certos tipos de células T a se proliferarem e secretarem *citocinas*, em vez de anticorpos. A seguir, discutiremos esses mensageiros químicos que transmitem instruções para outras células realizarem determinadas funções.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual tipo de célula está mais associado à imunidade humoral, e qual tipo de célula é a base da imunidade celular? **17-2**

Citocinas: mensageiros químicos das células imunes

OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-3 Identificar pelo menos uma função de cada um dos mensageiros seguintes: citocinas, interleucinas, quimiocinas, interferons, TNF e citocinas hematopoiéticas.

A resposta imune requer interações complexas entre diferentes células. A comunicação necessária para a ocorrência dessas interações é mediada por mensageiros químicos, chamados de **citocinas**. Essas substâncias químicas são proteínas solúveis ou glicoproteínas produzidas por praticamente todas as células do sistema imune em resposta a um estímulo. Muitas citocinas – existem provavelmente mais de duzentas – têm nomes comuns que refletem suas funções conhecidas no momento de sua descoberta; sabe-se agora que algumas apresentam múltiplas funções. Uma citocina age apenas sobre uma célula que apresenta um receptor para ela.

As citocinas que atuam na comunicação entre os leucócitos são atualmente conhecidas como **interleucinas** (entre leucócitos). O papel das citocinas na estimulação do sistema imune

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Interleucina 12: a próxima "bala mágica"?

Em todo o mundo, doenças relacionadas ao HIV/Aids matam 1,7 milhão de pessoas, e o sarampo mata cerca de 160 mil pessoas anualmente. Se os testes laboratoriais são uma indicação do futuro, a citocina IL-12 (interleucina 12) poderia ser a "bala mágica" contra a Aids, o câncer e muitas outras doenças.

A IL-12 inibe a resposta humoral e ativa a imunidade celular por T_H1. Cientistas do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID, de National Institute of Allergy and Infectious Diseases) descobriram que o tratamento de camundongos com IL-12 pode auxiliar na ativação de fagócitos para a eliminação dos protozoários *Cryptosporidium hominis* e *Toxoplasma gondii*, bem como de *Mycobacterium avium;* essas são infecções oportunistas comuns observadas em pessoas que apresentam um estágio avançado de Aids.

Os pesquisadores demonstraram que o HIV e o vírus do sarampo diminuem a produção de IL-12, o que pode deixar os pacientes mais suscetíveis a infecções secundárias. Todavia, quando tratados com IL-12, as células T_H obtidas de pacientes HIV-positivos responderam aos vírus, incluindo o HIV.

A interleucina 12 é conhecida por inibir cerca de 20 tipos de tumores em camundongos por meio da estimulação de leucócitos que ocasionam a morte das células tumorais. O NIAID deu início a um ensaio clínico para testar a eficiência da IL-12 em pacientes com câncer de mama.

A IL-12 ativa a via T_H1, o que resulta na ativação da imunidade celular, de macrófagos e na indução da fagocitose por meio da opsonização e inflamação. Esse processo pode provocar sintomas associados a doenças inflamatórias crônicas, incluindo a doença de Crohn, psoríase, artrite reumatoide e esclerose múltipla. Os pesquisadores do NIAID desenvolveram o conceito de bloqueio da IL-12 utilizando anticorpos monoclonais que se ligam a IL-12 secretada. Os pacientes com psoríase mostraram melhorias significativas após o tratamento com anticorpos monoclonais contra a IL-12 (ustekinumab) quando comparados aos pacientes tratados com placebo.

Será a IL-12 uma panaceia? Estudos adicionais são necessários para se determinar se o tratamento com IL-12 pode apresentar efeitos adversos, como uma doença autoimune, ou se o bloqueio da IL-12 pode permitir o crescimento de células tumorais.

sugeriu a sua utilização como agentes terapêuticos (ver quadro acima, Aplicações da microbiologia).

A família de pequenas citocinas que induz a migração de leucócitos para áreas de infecção ou de dano tecidual são chamadas de **quimiocinas**, de *quimiotaxia.* Elas são especialmente importantes nas infecções pelo HIV (ver Capítulo 19, p. 536).

Outra família de citocinas é a dos **interferons** (**IFNs**) (ver Capítulo 16), os quais foram originalmente nomeados devido a uma de suas funções: interferir com as infecções virais nas células hospedeiras. Vários interferons antivirais estão disponíveis comercialmente para o tratamento de doenças como a hepatite e alguns tipos de câncer. O INF-γ estimula o sistema imune.

Uma família de citocinas muito importante é a do **fator de necrose tumoral** (**TNF**, de *tumor necrosis factor*), termo originalmente derivado da observação de que as células tumorais eram um dos alvos desse fator. Essas citocinas são importantes nas reações inflamatórias de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. Anticorpos monoclonais (ver pp. 501-503) que bloqueiam a ação do TNF são uma terapia disponível para algumas dessas condições clínicas.

Outra família de citocinas, as **citocinas hematopoiéticas**, atua no controle das vias pelas quais as células-tronco se desenvolvem em diferentes hemácias ou leucócitos (ver p. 446). Algumas dessas citocinas são interleucinas, as quais recebem designações como IL-1; outras são chamadas de *fatores estimuladores de colônias* (*CSF*, de *colony stimulating factors*). Um exemplo é o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, de *granulocyte colony stimulating factor*). Esse CSF, em particular, estimula a produção de neutrófilos a partir de seus precursores granulócitos/monócitos. Outro, o GM-CSF, é utilizado terapeuticamente para aumentar o número de macrófagos e granulócitos protetores em pacientes que receberam transplantes de medula óssea vermelha.

As citocinas, entre outras coisas, podem estimular as células a produzirem mais citocinas. Essa alça de retroalimentação ocasionalmente fica fora de controle, resultando em superprodução nociva de citocinas – uma **tempestade de citocinas**. Isso pode causar um dano significativo aos tecidos, o que parece ser um fator importante na patologia de determinadas doenças e condições clínicas, como na gripe (*influenza*), na febre hemorrágica Ebola, na doença do enxerto contra o hospedeiro (p. 531) e na septicemia. Ainda, ver discussão sobre superantígenos, na página 427.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a função das citocinas? **17-3**

Antígenos e anticorpos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **17-4** Definir *antígeno, epítopo* e *hapteno*.
- **17-5** Explicar a função dos anticorpos e descrever as suas características estruturais e químicas.
- **17-6** Indicar uma função para cada uma das cinco classes de anticorpos.

Antígenos

As substâncias que provocam a produção de anticorpos são chamadas de **antígenos** – de *anti*body *gen*erators (geradores de anticorpos). Muitos antígenos são proteínas ou grandes polissacarídeos. Os lipídeos e os ácidos nucleicos geralmente são antigê-

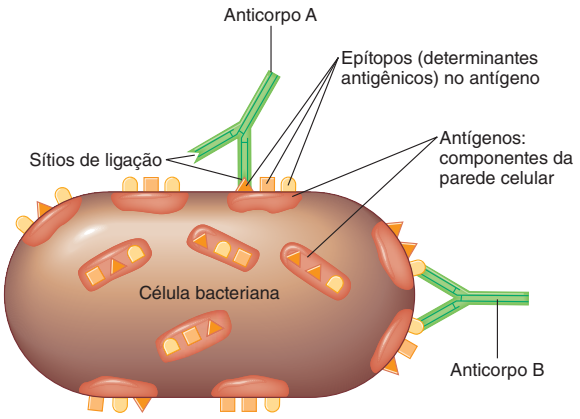


Figura 17.2 Epítopos (determinantes antigênicos). Nesta ilustração, os epítopos são componentes do antígeno – a parede celular bacteriana. Cada antígeno carrega mais de um epítopo. Cada molécula de anticorpo em forma de Y tem dois sítios de ligação que podem se fixar a um epítopo específico de um antígeno. Um anticorpo também pode se ligar a epítopos idênticos, localizados em duas células diferentes ao mesmo tempo, o que pode induzir a agregação de células vizinhas.

P Qual destas moléculas apresentaria mais epítopos: uma proteína ou um lipídeo? Por quê?

nicos apenas quando combinados a proteínas e polissacarídeos. Compostos antigênicos, em geral, são componentes de micróbios invasores, como cápsulas, parede celular, flagelos, fímbrias e toxinas de bactérias; capsídeos de vírus; ou superfícies de certos micróbios. Antígenos não microbianos incluem pólen, clara de ovo, moléculas de superfície de células do sangue, proteínas séricas de outros indivíduos ou espécies e moléculas de superfície de órgãos e tecidos transplantados.

Os antígenos desempenham funções importantes na resposta do sistema imune. Os antígenos induzem uma resposta imune altamente específica, que, na imunidade humoral, resulta na produção de anticorpos capazes de reconhecer o antígeno que os originou. Antígenos que causam uma resposta desse tipo são, portanto, mais conhecidos como *imunógenos*.

Em geral, os anticorpos reconhecem e interagem com regiões específicas dos antígenos, chamadas de **epítopos** ou **determinantes antigênicos** (**Figura 17.2**). A natureza dessa interação depende do tamanho, da forma e da estrutura química do sítio de ligação na molécula de anticorpo.

Bactérias patogênicas caracteristicamente têm uma série de antígenos reconhecíveis, denominados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, de *pathogen-associated molecular patterns*, discutidos na p. 442). Os PAMPs atuam como sinalizadores de um organismo invasor e podem ser reconhecidos pelo hospedeiro por meio de seus receptores. O mais conhecido desses receptores é a extensa família dos receptores semelhantes ao Toll (TLRs, de *Toll-like receptors*).[1]

[1]A mosca-das-frutas defende-se das infecções fúngicas por meio de uma proteína chamada de *Toll*, assim denominada devido à palavra alemã que significa estranho. O termo é derivado do fato de que a proteína *Toll* também está envolvida no desenvolvimento do embrião da mosca-das-frutas e que as moscas que não apresentam essa proteína possuem uma aparência estranha, ou esquisita.

A maioria dos antígenos tem um peso molecular de 10 mil ou mais. Uma substância estranha com baixo peso molecular raramente é antigênica a menos que esteja associada a uma molécula carreadora. Esses compostos de baixo peso molecular são chamados de **haptenos** (**Figura 17.3**). Assim que um anticorpo contra o hapteno é formado, o anticorpo reagirá com o hapteno independentemente da molécula carreadora. A penicilina é um bom exemplo de hapteno. Esse fármaco não é antigênico por si próprio, mas algumas pessoas desenvolvem uma reação alérgica a ele. (As reações alérgicas são um tipo de resposta imune.) Nessas pessoas, quando a penicilina se combina com as proteínas do hospedeiro, a molécula combinada resultante inicia uma resposta imune.

Anticorpos

Os **anticorpos** são proteínas globulinas, portanto, utilizamos o termo **imunoglobulinas** (**Ig**) para os anticorpos. As proteínas globulinas são compactas e relativamente solúveis. Os anticorpos são produzidos em resposta a um antígeno e podem reconhecer e se ligar a ele. Como mostrado na Figura 17.2, uma bactéria ou vírus pode apresentar vários epítopos, os quais desencadeiam a produção de diferentes anticorpos.

Estrutura do anticorpo

Cada anticorpo possui pelo menos dois sítios idênticos de ligação ao antígeno que se ligam aos epítopos. O número de sítios de ligação ao antígeno de um anticorpo é chamado de **valência** do anticorpo. Por exemplo, a maioria dos anticorpos humanos tem dois sítios de ligação, sendo, portanto, bivalentes.

Como um anticorpo bivalente possui a estrutura molecular mais simples, ele é chamado de **monômero**. Um monômero típico de anticorpo tem quatro cadeias proteicas: duas *cadeias leves* idênticas e duas *cadeias pesadas* idênticas. ("Leve" e "pesado" referem-se aos pesos moleculares relativos.) As cadeias são unidas por ligações dissulfeto e por outras ligações, a fim de formar uma molécula em forma de Y. A molécula em forma de Y é flexível e pode assumir a forma de um T (observe a região da dobradiça na **Figura 17.4a**).

As duas partes localizadas nas terminações dos braços do Y são chamadas de *regiões variáveis* (*V*). Essas regiões se ligam ao epítopo (Figure 17.4b). As sequências de aminoácidos e, portanto, a estrutura tridimensional dessas duas regiões variáveis,

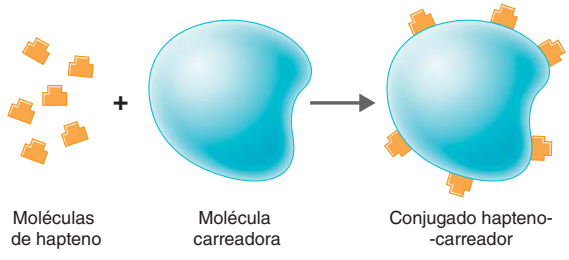
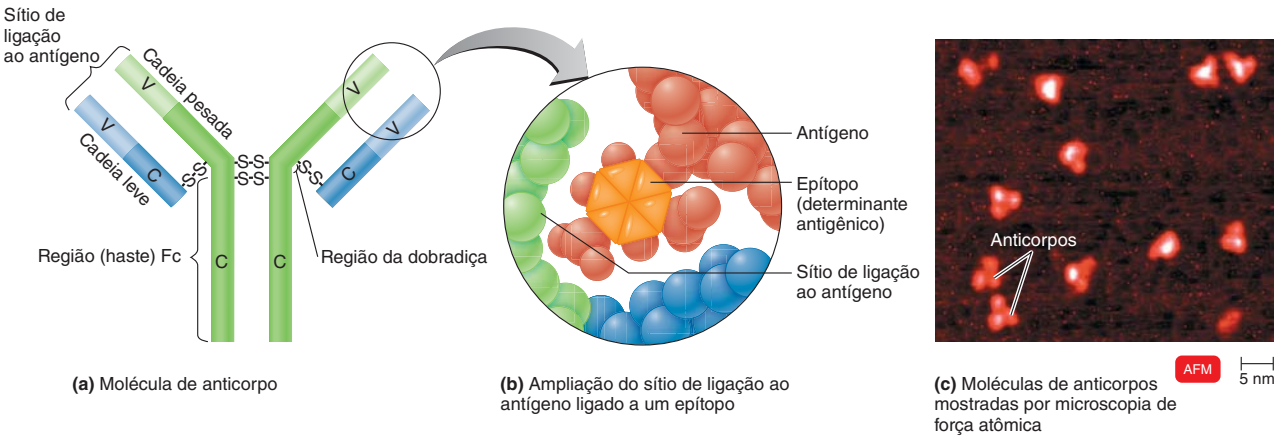


Figure 17.3 Haptenos. Um hapteno é uma molécula pequena demais para estimular a formação de anticorpos. Entretanto, quando é combinado com uma molécula carreadora maior, geralmente uma proteína do soro, o hapteno e seu carreador, juntos, formam um conjugado que pode estimular uma resposta imune.

P Como um hapteno se difere de um antígeno?



(a) Molécula de anticorpo

(b) Ampliação do sítio de ligação ao antígeno ligado a um epítopo

(c) Moléculas de anticorpos mostradas por microscopia de força atômica

Figura 17.4 Estrutura típica de uma molécula de anticorpo. A molécula em forma de Y é constituída por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas unidas por ligações dissulfeto (S-S). Grande parte da molécula é constituída de regiões constantes (C), que são iguais para todos os anticorpos de mesma classe. As sequências de aminoácidos das regiões variáveis (V), que formam os dois sítios de ligação ao antígeno, diferem de anticorpo para anticorpo.

P O que é responsável pela especificidade de cada anticorpo em particular?

são idênticas em qualquer anticorpo. Essa estrutura reflete as características dos dois sítios de ligação ao antígeno encontrados em cada monômero de anticorpo. A haste do monômero e as partes inferiores dos braços do Y são chamadas de *regiões constantes* (*C*). Elas são iguais para uma classe particular de imunoglobulinas. Existem cinco tipos principais de regiões C, que são responsáveis pelas cinco principais classes de imunoglobulinas (descritas em breve).

A haste do monômero em forma de Y é denominada *região Fc*, assim denominada porque, quando a estrutura do anticorpo estava sendo identificada pela primeira vez, havia um fragmento (F) que se cristalizava (c) ao ser estocado no frio.

Essas regiões Fc geralmente são importantes nas reações imunes. Se forem expostas logo após ambos os sítios de ligação ao antígeno se fixarem a um antígeno, como uma bactéria, por exemplo, as regiões Fc dos anticorpos adjacentes podem ligar-se ao complemento. Isso ocasiona a destruição da bactéria (ver Figura 16.12, p. 459). Por outro lado, a região Fc pode ligar-se a uma célula, deixando os sítios de ligação ao antígeno dos anticorpos adjacentes livres para reagirem com os antígenos.

Classes de imunoglobulinas

As imunoglobulinas mais simples e mais abundantes são monômeros, mas também podem assumir algumas diferenças em tamanho e no modo como são organizadas. As cinco classes de imunoglobinas são designadas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Cada classe tem um papel diferente na resposta imune. As estruturas das moléculas de IgG, IgD e IgE são em forma de Y. As moléculas de IgA e IgM são agregados de dois ou cinco monômeros, respectivamente, que estão unidos entre si. As estruturas e as características das classes de imunoglobulinas estão resumidas na **Tabela 17.1**.

IgG O nome **IgG** é derivado da fração gama-globulina do sangue. A IgG é responsável por cerca de 80% de todos os anticorpos no soro. Em locais de inflamação, esses monômeros de anticorpos atravessam as paredes dos vasos sanguíneos e penetram no fluido tecidual. Os anticorpos IgG maternos, por exemplo, podem atravessar a placenta e conferir imunidade passiva ao feto. Os anticorpos IgG protegem contra bactérias e vírus circulantes, neutralizam toxinas bacterianas, ativam o sistema complemento e, quando ligados a antígenos, intensificam a eficácia das células fagocíticas.

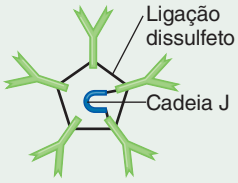
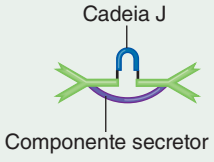
IgM Os anticorpos da classe **IgM** (o M refere-se a *macro*, que reflete o seu tamanho grande) compõem aproximadamente 6% dos anticorpos no soro. A IgM tem uma estrutura pentamérica formada por cinco monômeros que são mantidos unidos por um polipeptídeo, chamado de *cadeia de junção* (*J*). O grande tamanho da molécula impede que a IgM se desloque livremente, como faz a IgG, de modo que anticorpos IgM geralmente permanecem nos vasos sanguíneos sem penetrar os tecidos ao seu redor.

A IgM é o tipo predominante de anticorpo envolvido na resposta aos antígenos do grupo sanguíneo ABO, localizados na superfície das hemácias (ver Tabela 19.2, p. 522). A IgM é muito mais eficaz do que a IgG em induzir o agrupamento de células e vírus (ver discussão sobre aglutinação, pp. 504-505) e em reações envolvendo a ativação do sistema complemento (ver Figura 16.10, p. 457).

O fato de a IgM ser a primeira imunoglobulina a aparecer na resposta a uma infecção primária e possuir uma vida relativamente curta confere um valor singular à molécula no diagnóstico de doenças. Se altas concentrações de IgM contra um patógeno são detectadas em um paciente, provavelmente a doença observada é causada por aquele patógeno. A detecção de IgG, que é de vida relativamente longa, deve indicar apenas que a imunidade contra um patógeno em particular foi adquirida há mais tempo.

IgA A **IgA** é responsável por apenas 13% dos anticorpos no soro, mas é certamente a forma mais comum encontrada nas membranas mucosas e nas secreções do corpo, como o muco, a saliva, as lágrimas e o leite materno. Se levarmos isso em consideração, a IgA é a imunoglobulina mais abundante no corpo. A forma circulante

Tabela 17.1 Resumo das classes de imunoglobulinas

Características	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
					
Estrutura	Monômero	Pentâmero	Dímero (com o componente secretor)	Monômero	Monômero
Porcentagem do anticorpo sérico total	80%	6%	13%*	0,02%	0,002%
Localização	Sangue, linfa, intestino	Sangue, linfa, superfície das células B (como monômero)	Secreções (lágrimas, saliva, muco, intestino, leite), sangue, linfa	Superfície das células B, sangue, linfa	Ligada a mastócitos e basófilos em todo o organismo, sangue
Peso molecular	150.000	970.000	405.000	175.000	190.000
Meia-vida no soro	23 dias	5 dias	6 dias	3 dias	2 dias
Fixação do complemento	Sim	Sim	Não†	Não	Não
Transferência placentária	Sim	Não	Não	Não	Não
Funções conhecidas	Intensifica a fagocitose; neutraliza toxinas e vírus; protege o feto e o recém-nascido	Especialmente efetiva contra microrganismos e antígenos aglutinantes; primeiros anticorpos produzidos em resposta à infecção inicial	Proteção localizada nas superfícies das mucosas	Função sérica desconhecida; a presença nas células B atua na iniciação da resposta imune	Reações alérgicas; possivelmente lise de vermes parasitários

*Porcentagem somente no soro; se as membranas mucosas e as secreções do organismo fossem incluídas, a porcentagem seria muito mais alta.
†Pode ser que sim pela via alternativa.

da IgA no soro, a *IgA sérica*, é geralmente encontrada na forma de um monômero. A forma mais efetiva da IgA, no entanto, consiste em dois monômeros conectados que formam um *dímero*, chamado de *IgA secretora*. Ela é produzida nessa forma pelos plasmócitos localizados nas membranas mucosas – cerca de 15 gramas por dia, principalmente pelas células epiteliais intestinais. Cada dímero, então, penetra e atravessa a mucosa, onde adquire um polipeptídeo, chamado de *componente secretor*, que a protege da degradação enzimática. A principal função da IgA secretora é provavelmente impedir a fixação de patógenos microbianos às superfícies da mucosa. Isso é importante sobretudo para os patógenos intestinais e respiratórios. Devido ao fato de a imunidade por IgA ter uma vida relativamente curta, a duração da imunidade para as várias infecções respiratórias também é curta. A presença de IgA no leite materno, sobretudo no colostro, provavelmente auxilia na proteção dos recém-nascidos contra infecções gastrintestinais.

IgD Os anticorpos **IgD** constituem apenas cerca de 0,02% dos anticorpos séricos totais. Suas estruturas se assemelham às das moléculas de IgG. Os anticorpos IgD são encontrados no sangue, linfa, e particularmente sobre a superfície de células B. A IgD sérica não tem função bem definida; quando localizada sobre as células B ela auxilia na resposta imune.

IgE Os anticorpos da classe **IgE** são ligeiramente maiores do que as moléculas de IgG; eles constituem apenas 0,002% dos anticorpos séricos totais. As moléculas de IgE ligam-se firmemente por suas porções Fc (hastes) aos receptores localizados nos mastócitos e ba-

Caso clínico

Bastonetes gram-negativos são visíveis no interior dos leucócitos analisados. A Dra. Marsden identifica esses bastonetes gram-negativos: a bactéria *Capnocytophaga canimorsus*. Essa espécie é encontrada em gatos ou cães e pode ser transmissível para os seres humanos através de mordeduras, lambidas, arranhaduras ou outro tipo de exposição ao animal. A Dra. Marsden conversa com o Sr. Vasquez, que confirma que o arranhão no braço de sua esposa foi feito pelo cão da família. A Dra. Marsden está intrigada, pois a maioria das pessoas que têm contato com cães não desenvolvem infecções pela bactéria *Capnocytophaga*.

Quais moléculas normalmente produzidas pelas células B combatem infecções bacterianas?

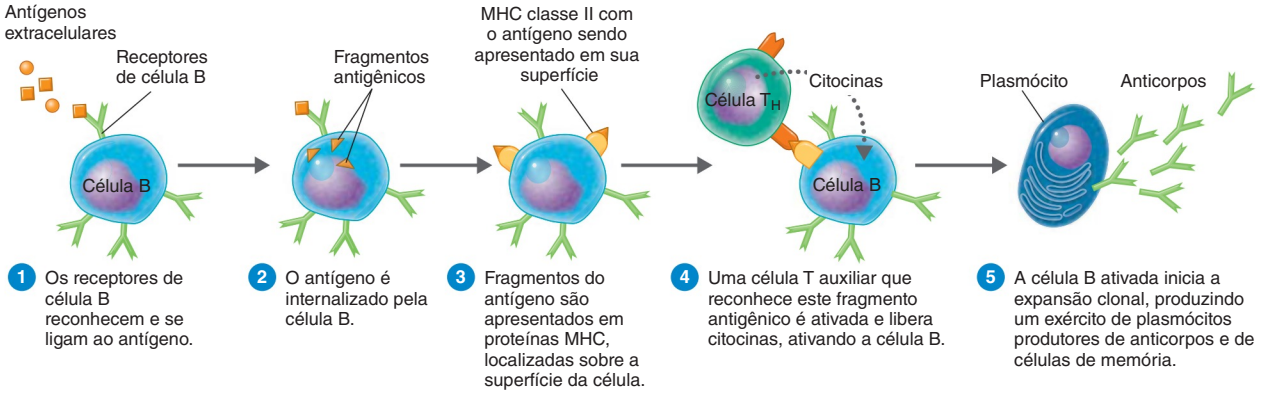


Figura 17.5 Ativação de células B para a produção de anticorpos. Nesta ilustração, a célula B produz anticorpos contra um antígeno T-dependente.

P Como a ativação por antígenos T-independentes difere desta figura?

sófilos, células especializadas que participam de reações alérgicas (ver Capítulo 19). Quando um antígeno, como o pólen, liga-se aos anticorpos IgE associados a um mastócito ou basófilo (ver Figura 19.1a, p. 517), essas células liberam histamina e outros mediadores químicos. Esses mediadores químicos desencadeiam uma resposta – por exemplo, uma reação alérgica, como a rinite alérgica. Entretanto, a resposta pode ser ao mesmo tempo protetora, pois atrai o complemento e as células fagocíticas. Isso é especialmente útil quando os anticorpos se ligam a vermes parasitos. A concentração de IgE é bastante alta em algumas reações alérgicas e infecções parasitárias, o que geralmente é útil do ponto de vista diagnóstico.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Um anticorpo reage com o antígeno ou com o epítopo? **17-4**
- Os conceitos teóricos originais mencionam que o anticorpo é uma molécula em forma de haste, que tem determinantes antigênicos em cada extremidade. Qual é a principal vantagem da estrutura em forma de Y que, por fim, é produzida? **17-5**
- Qual classe de anticorpos é a mais provável de protegê-lo contra um resfriado comum? **17-6**

Processo de resposta da imunidade humoral

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

17-7 Comparar e contrastar antígenos T-dependentes e T-independentes.

17-8 Diferenciar um plasmócito de uma célula de memória.

17-9 Descrever seleção clonal.

17-10 Descrever como os seres humanos podem produzir diferentes anticorpos.

Como vimos anteriormente, a resposta humoral (mediada por anticorpos) é realizada pelos anticorpos. Os anticorpos são produzidos por um grupo especial de linfócitos, chamados de células B. O processo que induz a produção de anticorpos se inicia quando as células B são expostas a *antígenos livres*, ou *extracelulares*.

Seleção clonal de células produtoras de anticorpos

Cada célula B leva consigo imunoglobulinas em sua superfície que são parte de sua constituição. A maioria das imunoglobulinas da superfície de células B é IgM e IgD – todas específicas para o reconhecimento do mesmo epítopo. Dez por cento ou menos de células B carreiam outras classes de imunoglobulinas, contudo, em determinados sítios corporais, a quantidade dessas células pode ser alta. Por exemplo, as células B localizadas na mucosa intestinal são ricas em IgA. As células B podem carrear pelo menos 100 mil moléculas idênticas de imunoglobulina incorporadas na superfície de suas membranas.

Quando uma imunoglobulina da célula B se liga ao epítopo para o qual se tornou específica, a célula B é *ativada*. Uma célula B ativada sofre **expansão clonal**, ou proliferação. As células B geralmente requerem o auxílio de uma célula **T auxiliar** ($\mathbf{T_H}$, de *T helper*), como mostrado na **Figura 17.5**. (As células T serão o assunto de uma discussão detalhada adiante neste capítulo.) Um antígeno que requer uma célula T_H para a produção de anticorpos contra ele é conhecido como um **antígeno T-dependente**. Antígenos T-dependentes são principalmente proteínas, como as encontradas em vírus, bactérias, hemácias exógenas e haptenos com suas moléculas carreadoras.

Para que anticorpos sejam produzidos em resposta a um antígeno T-dependente, é necessário que as células B e T sejam ativadas e interajam. O processo é iniciado quando a célula B entra em contato com um antígeno. É importante observar que o antígeno entra em contato com as imunoglobulinas de superfície, localizadas nas células B, sendo enzimaticamente processado no interior desta célula, de forma que os seus fragmentos são combinados ao **complexo principal de histocompatibilidade** (**MHC**, de *major histocompatibility complex*). O MHC consiste em uma coleção de genes que codifica moléculas de glicoproteínas geneticamente diversas (isto é, parte carboidrato e parte proteína). O MHC classe I é encontrado na membrana plasmá-

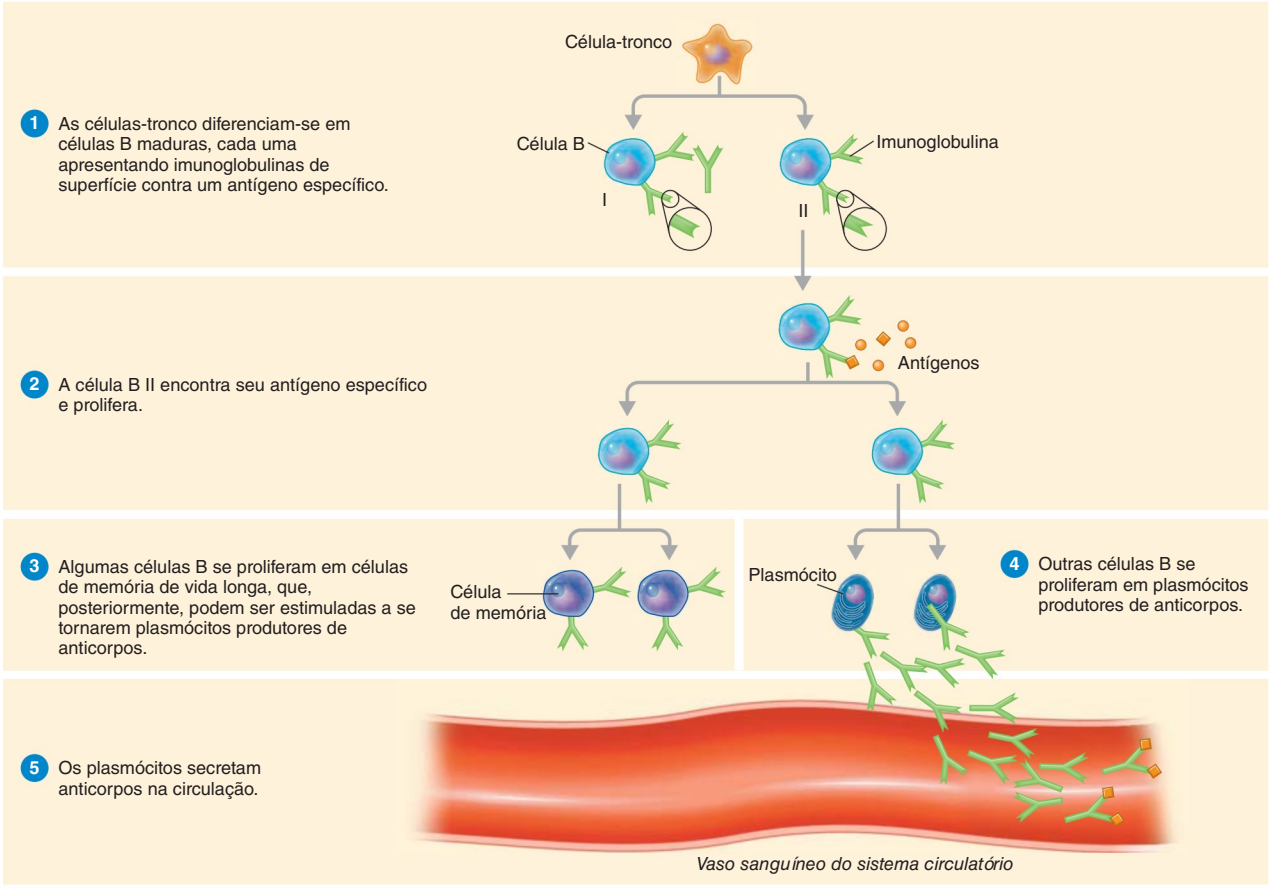


Figura 17.6 Seleção clonal e diferenciação de células B. As células B podem reconhecer um número quase infinito de antígenos, mas cada célula em particular reconhece apenas um tipo de antígeno. Um contato com um antígeno em especial desencadeia a proliferação de uma célula que é específica para aquele antígeno (aqui, célula B "II") em um clone de células com a mesma especificidade, daí o termo *seleção clonal*. Os anticorpos produzidos inicialmente são geralmente IgM, contudo, posteriormente, a mesma célula pode produzir diferentes classes de anticorpos, como IgG ou IgE; isso é chamado de *mudança de classe*.

P O que induziu a resposta da célula "II"?

tica das células nucleadas de mamíferos. Ele identifica antígenos "próprios," impedindo que o sistema imune produza anticorpos que seriam nocivos ao hospedeiro. As moléculas do MHC classe II existem apenas na superfície de moléculas apresentadoras de antígenos (APCs, de *antigen-presenting molecules*) – incluindo as células B.

Quando uma célula B inativa encontra um antígeno que pode se ligar ao seu receptor de superfície em particular, ela o interioriza e o processa, apresentando os fragmentos antigênicos ligados às moléculas de MHC classe II. Isso, por sua vez, atrai células T auxiliares até as células B. Como mostrado na Figura 17.5, etapa 3, a célula T auxiliar entra em contato com o fragmento antigênico apresentado na superfície da célula B e inicia a produção de citocinas, que ativam a célula B. A célula B prolifera-se em um grande clone de células. Algumas dessas células se diferenciam em plasmócitos produtores de anticorpos. Outros clones se tornam células de memória de vida longa, que são responsáveis pela resposta secundária intensa a um antígeno. Esse processo de seleção clonal é mostrado na **Figura 17.6**.

Como mencionado anteriormente, IgM é o primeiro anticorpo produzido pelas células B durante a resposta primária a um antígeno. Contudo, uma célula B individual também é capaz de produzir diferentes classes de anticorpos, como IgG, IgE ou IgA, todas com sua especificidade antigênica inalterada. Essa **mudança de classe** é observada especialmente no caso das respostas imunes primária e secundária (ver Figura 17.17). Em geral, quando IgG começa a ser produzida na resposta secundária, a produção de IgM diminui ou é drasticamente reduzida.

O conjunto de células B do organismo não apresenta muitas células que reagem de forma nociva contra os tecidos do hospedeiro ou contra tecidos próprios. Essas células normalmente são eliminadas no estágio de linfócito imaturo pelo processo de **deleção clonal**.

Os antígenos que estimulam as células B diretamente, sem o auxílio das células T, são chamados de **antígenos T-independentes**. Eles são caracterizados por subunidades repetitivas, como aquelas encontradas nos polissacarídeos ou

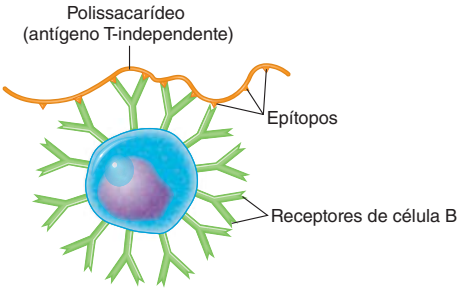


Figura 17.7 Antígenos T-independentes. Os antígenos T-independentes apresentam unidades repetitivas (epítopos) que podem se ligar cruzadamente a diversos receptores antigênicos na mesma célula B. Esses antígenos estimulam a célula B a produzir anticorpos sem o auxílio das células T auxiliares. Os polissacarídeos das cápsulas bacterianas são exemplos desse tipo de antígeno.

P Como você pode diferenciar os antígenos T-dependentes dos T-independentes?

lipopolissacarídeos. Cápsulas bacterianas geralmente são bons exemplos de antígenos T-independentes. As unidades repetitivas, como mostrado na **Figura 17.7**, podem ligar-se a múltiplos receptores de célula B, o que provavelmente justifica por que elas não requerem o auxílio das células T. Os antígenos T-independentes geralmente induzem uma resposta imune mais fraca do que os antígenos T-dependentes. Essa resposta é constituída principalmente de IgM, sem geração de células de memória. O sistema imune das crianças pode não ser estimulado por antígenos T-independentes até aproximadamente os 2 anos de idade.

Diversidade de anticorpos

O sistema imune dos seres humanos é capaz de reconhecer um número inimaginável de antígenos diferentes – estima-se um mínimo de 1 quatrilhão de antígenos. O número de genes necessários para essa diversidade parece exigir uma parte significativa do DNA herdado de uma pessoa. No entanto, essa diversidade de anticorpos é derivada apenas de um conjunto de centenas de genes. De modo muito simples, o mecanismo é análogo à geração de um número gigantesco de palavras a partir de um alfabeto limitado. Esse "alfabeto" é encontrado nos rearranjos aleatórios das sequências nucleotídicas que codificam para a região variável (V). Esses rearranjos ocorrem mesmo na ausência de antígenos, durante os estágios iniciais de diferenciação de uma célula B. Os detalhes desse mecanismo são bastante complexos, contudo o resultado é que apenas uma quantidade relativamente pequena de DNA é necessária para lidar com o grande número de antígenos diferentes que podem ser encontrados. Não é necessário um gene diferente para responder a cada antígeno.

Caso clínico

Os anticorpos, principalmente os da classe IgM, são produzidos em resposta a infecções bacterianas. Em sua pesquisa, a Dra. Marsden descobre que *Capnocytophaga* possui antígenos T-independentes.

Quais etapas são necessárias para uma resposta de anticorpos para estes antígenos?

469 470 474 477 481 484

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A pneumonia pneumocócica (ver Figura 24.11, p. 689) requer uma célula T_H para a estimulação de uma célula B para a produção de anticorpos? **17-7**
- Os plasmócitos produzem anticorpos; eles também produzem células de memória? **17-8**
- De que modo uma célula B que encontra um antígeno funciona como uma célula apresentadora de antígeno? **17-9**
- Em que parte da molécula do anticorpo encontramos a sequência de aminoácidos responsável pela grande diversidade genética na produção de anticorpos? **17-10**

Ligação antígeno-anticorpo e suas consequências

OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-11 Descrever quatro consequências da reação antígeno-anticorpo.

Quando um anticorpo encontra um antígeno para o qual ele é específico, um **complexo antígeno-anticorpo** forma-se rapidamente. Um anticorpo liga-se a um antígeno, como uma bactéria, em uma porção específica, chamada de *epítopo*, ou *determinante antigênico*.

A força da ligação entre um antígeno e um anticorpo é chamada de **afinidade**. Em geral, quanto mais próximo o encaixe físico entre o antígeno e o anticorpo, maior a afinidade. Os anticorpos tendem a reconhecer a forma do epítopo antigênico, o que confere *especificidade* à interação antígeno-anticorpo. Eles podem distinguir pequenas diferenças na sequência de aminoácidos de uma proteína e até mesmo entre dois isômeros de aminoácidos (ver Figura 2.13, p. 40). Portanto, os anticorpos podem ser utilizados, por exemplo, na diferenciação dos vírus da hepatite B e C e entre bactérias de diferentes linhagens.

A ligação de um anticorpo a um antígeno protege o hospedeiro ao marcar células e moléculas estranhas para a destruição por fagócitos e pelo complemento. A molécula de anticorpo em si não é prejudicial ao antígeno. Organismos e toxinas exógenas são neutralizados por apenas alguns mecanismos, como resumido na **Figura 17.8**. Esses mecanismos são aglutinação, opsonização, neutralização, citotoxicidade celular dependente de anticorpo e ativação do complemento, levando à opsonização, à inflamação e à lise celular (ver Figura 16.12, p. 459).

Na **aglutinação**, os anticorpos induzem a agregação dos antígenos. Por exemplo, os dois sítios de ligação ao antígeno de

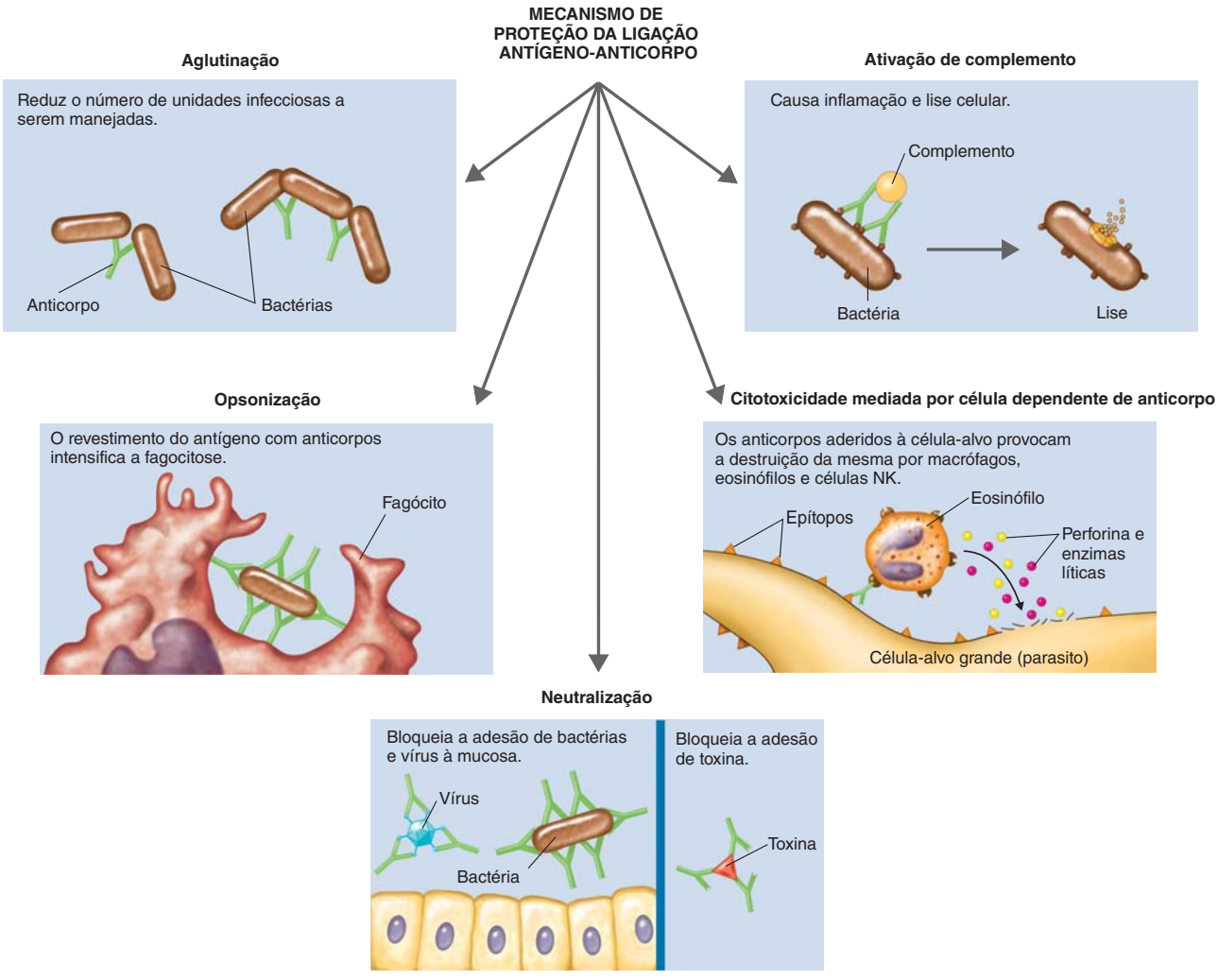


Figura 17.8 As consequências da ligação antígeno-anticorpo. A ligação dos anticorpos aos antígenos para formar complexos antígeno-anticorpo marca células e moléculas estranhas para a destruição pelos fagócitos e pelo complemento.

P Quais são as possíveis consequências de uma reação antígeno-anticorpo?

um anticorpo IgG podem se combinar com epítopos em duas células exógenas distintas, resultando em agregação das células em grupos que são mais facilmente ingeridos pelos fagócitos. Devido aos numerosos sítios de ligação, a IgM é mais eficaz nas ligações cruzadas e na agregação de antígenos particulados (ver Figura 18.5, p. 504). A IgG requer de 100 a 1.000 vezes mais moléculas para obter os mesmos resultados. (No Capítulo 18, veremos como a aglutinação é importante para o diagnóstico de algumas doenças.)

Na **opsonização**, um antígeno, como uma bactéria, é revestido por anticorpos, ou proteínas do complemento, que intensificam a sua ingestão e lise pelas células fagocíticas. A **citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo** (ver pp. 484-485 e a Figura 17.16) assemelha-se à opsonização no fato de que o organismo-alvo é revestido por anticorpos; entretanto, a célula-alvo é destruída pelas células do sistema imune que permanecem externas a ela.

Na **neutralização**, anticorpos IgG inativam os micróbios através do bloqueio de sua adesão às células hospedeiras, e neutralizam toxinas de maneira similar.

Por fim, anticorpos IgG ou IgM podem desencadear a **ativação do sistema complemento**. Por exemplo, a inflamação é causada por uma infecção ou um dano ao tecido (ver Figura 16.9, p. 454). Um aspecto da inflamação é que ela frequentemente provoca o revestimento dos micróbios localizados na área inflamada por determinadas proteínas. Por sua vez, isso leva à fixação do micróbio ao complexo complemento-anticorpo. Esse complexo desintegra o micróbio, que, então, atrai os fagócitos e outras células defensivas do sistema imune àquela área.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais anticorpos podem ativar o sistema complemento, e quais anticorpos estão geralmente associados à aglutinação? **17-11**

Processo de resposta da imunidade celular

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

17-12 Descrever pelo menos uma função de cada uma das seguintes células: células M, células T_H, CTLs, células T_{reg}, células NK.

17-13 Diferenciar células T auxiliares, T citotóxicas e T reguladoras.

17-14 Diferenciar células T_H1, T_H2 e T_H17.

17-15 Definir *apoptose*.

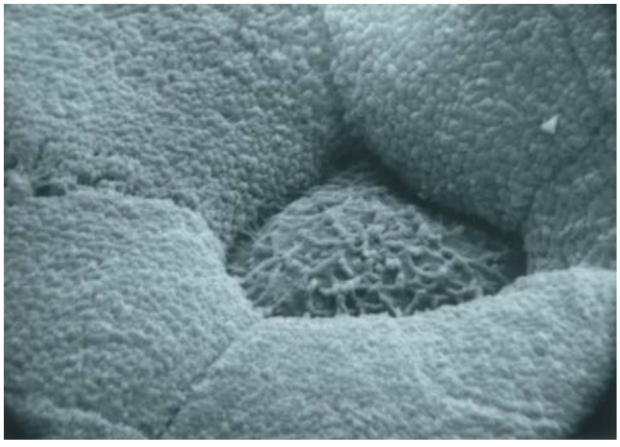
17-16 Definir *célula apresentadora de antígeno*.

Anticorpos humorais são eficazes contra patógenos, como vírus e bactérias, que estejam circulando livremente, onde os anticorpos podem entrar em contato com eles. Antígenos intracelulares, como um vírus dentro de uma célula infectada, não são expostos aos anticorpos circulantes. Algumas bactérias e parasitos também podem invadir e viver dentro das células. As células T provavelmente evoluíram em resposta à necessidade de combater patógenos intracelulares. Elas também são o modo pelo qual o sistema imune reconhece células anormais, principalmente células tumorais cancerosas.

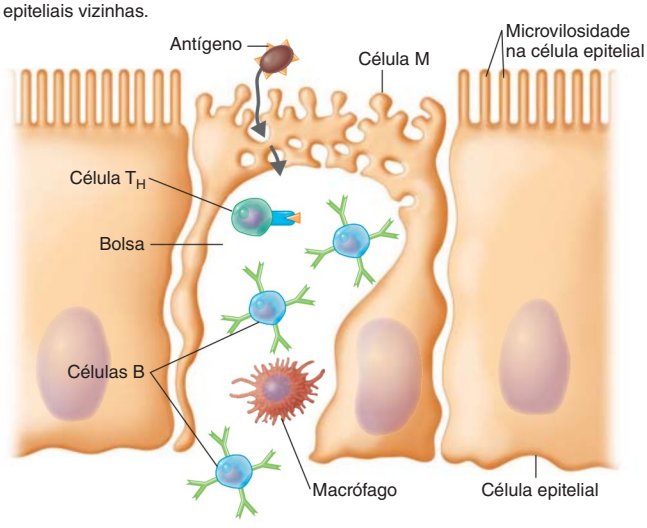
Assim como as células B, cada célula T é específica apenas para um determinado antígeno. Em vez de apresentarem o revestimento de imunoglobulinas que confere especificidade às células B, as células T possuem receptores de célula T (TCRs, de *T cell receptors*).

A maior parte das células T imaturas, estimada em 98%, é eliminada no timo, em um processo análogo à deleção clonal de células B. Isso reflete um processo de eliminação, chamado de **seleção tímica**, de células T que são incapazes de reconhecer moléculas de MHC do hospedeiro e de células T que podem atacar as próprias células do organismo. Isso é importante para impedir que o organismo ataque seus próprios tecidos. Em seguida, as células T maduras migram do timo, através dos sistemas sanguíneo e linfático, para vários tecidos linfoides (ver Figura 16.5, p. 448), onde o encontro com um antígeno é mais provável de ocorrer.

A maioria dos patógenos que o sistema imune celular está preparado para combater entra inicialmente pelo trato gastrintestinal ou pulmões, onde encontram uma barreira de células epiteliais. Normalmente, eles podem atravessar essa barreira no trato gastrintestinal somente através de uma matriz difusa de células de acesso, chamadas de **células de micropregas**, ou **células M** (**Figura 17.9**; ver também Figura 25.7, p. 714). (Em vez de uma miríade de microvilosidades em forma de dedos, encontradas na superfície das células epiteliais absortivas do trato intestinal, as células M apresentam micropregas.) As células M estão localizadas sobre as **placas de Peyer**, que são órgãos linfoides secundários, localizados na parede intestinal. As células M são bem adaptadas para absorver os antígenos do trato intestinal e permitir sua transferência para os linfócitos e as células apresentadoras de antígeno do sistema imune encontradas ao longo do trato intestinal, logo abaixo da camada de células epiteliais, especificamente nas placas de Peyer. Também é aqui que os anticorpos, principalmente a IgA, essencial para a imunidade da mucosa, são formados e migram para o revestimento interno da mucosa.



(a) Célula M na placa de Peyer. Observe as pontas das microvilosidades intimamente associadas nas células epiteliais vizinhas.



(b) As células M facilitam o contato entre os antígenos que atravessam o trato gastrintestinal e as células do sistema imune do organismo.

Figure 17.9 Células M. As células M estão localizadas no interior das placas de Peyer (ver Figura 16.5, p. 448), as quais estão localizadas na parede intestinal. Sua função é transportar os antígenos encontrados no trato digestório para que entrem em contato com os linfócitos e as células apresentadoras de antígeno (ver p. 480) do sistema imune.

P Por que as células M são especialmente importantes para as defesas imunes contra as doenças que afetam o sistema digestório?

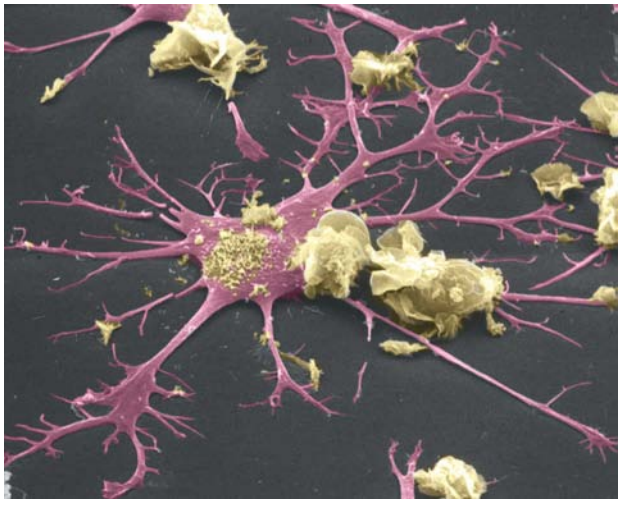


Figura 17.10 Célula dendrítica. Estas células conectam as imunidades inata e adaptativa através da apresentação de antígenos às células T. A célula dendrítica (em cor-de-rosa) mostrada aqui está interagindo com linfócitos (em amarelo) que foram infectados por um vírus e estão produzindo antígenos endógenos anormais.

P Qual é a função das células dendríticas na imunidade?

Células apresentadoras de antígenos (APCs)

As células B são um tipo de célula apresentadora de antígenos (APC, de *antigen-presenting cell*) que já discutimos no contexto da imunidade humoral. Agora, consideraremos as APCs associadas à imunidade celular. Essas APCs são as células dendríticas e os macrófagos ativados.

Células dendríticas

As **células dendríticas** (**DCs**, de *dendritic cells*) são caracterizadas por longas extensões, chamadas dendritos (**Figura 17.10**), uma vez que eles se assemelham aos dendritos das células nervosas. Elas são as principais APCs responsáveis pela indução de respostas imunes por células T. As células dendríticas encontradas na pele e no trato genital são chamadas de *células de Langerhans*, ou *DCs de Langerhans*. Essas células representam apenas uma de pelo menos quatro populações de DCs denominadas por sua origem ou localização. Outras populações são encontradas nos linfonodos, baço, timo, sangue e vários tecidos – exceto o cérebro. As células dendríticas que agem como sentinelas nesses tecidos englobam micróbios invasores, degradando-os e transferindo-os para os linfonodos para apresentação às células T lá presentes.

Macrófagos

Os **macrófagos** (do grego, grandes ingestores) são células normalmente encontradas em um estado de repouso. Já discutimos a função dos macrófagos na fagocitose. Eles são importantes na imunidade inata e na eliminação de células sanguíneas velhas do organismo (cerca de 200 bilhões por dia) e outros resíduos, como restos celulares da apoptose. Suas capacidades fagocíticas são bastante intensificadas quando eles são estimulados a tornarem-se **macrófagos ativados** (**Figura 17.11**). Essa ativação pode ser iniciada pela ingestão de material antigênico. Outros estímulos, como as citocinas produzidas por uma célula T auxiliar ativada, podem aumentar ainda mais a capacidade fagocítica dos macrófagos. Uma vez ativados, os macrófagos são mais eficazes como fagócitos e como APCs. Os macrófagos ativados são fatores importantes no controle de células tumorais, de células infectadas por vírus e de patógenos intracelulares, como o bacilo da tuberculose. Quando ativados, a aparência dos macrófagos também se torna reconhecidamente diferente – eles ficam maiores e enrugados.

Após captarem um antígeno, as APCs tendem a migrar de suas localizações em praticamente todos os tecidos para os linfonodos ou outros centros linfoides na mucosa, onde elas apresentam o antígeno para as células T localizadas nesses sítios. Células T carreando receptores capazes de se ligar a qualquer antígeno específico estão presentes em quantidade relativamente limitada. A migração de APCs aumenta a oportunidade de essas células T, em particular, encontrarem o antígeno para o qual elas são específicas.

Classes de células T

Existem classes de células T com diferentes funções, como ocorre nas classes de imunoglobulinas. Como mencionado anteriormente, as **células T auxiliares** ($\mathbf{T_H}$, de *T helper cells*) cooperam com as células B na produção de anticorpos, principalmente pela sinalização por citocinas. Portanto, as células T auxiliares são uma parte importante da imunidade humoral – e são elementos ainda mais essenciais da imunidade celular. Em suas contribui-

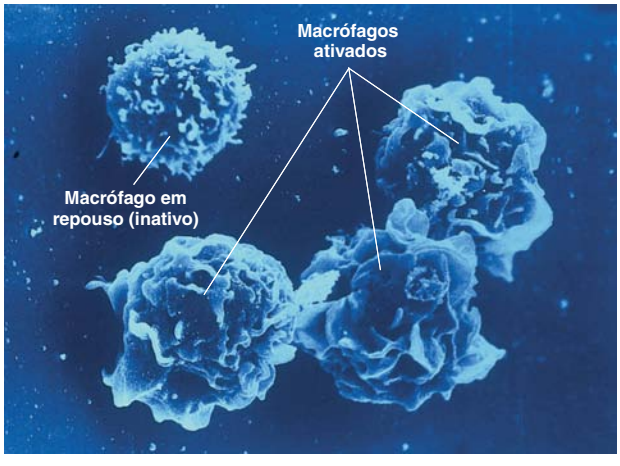
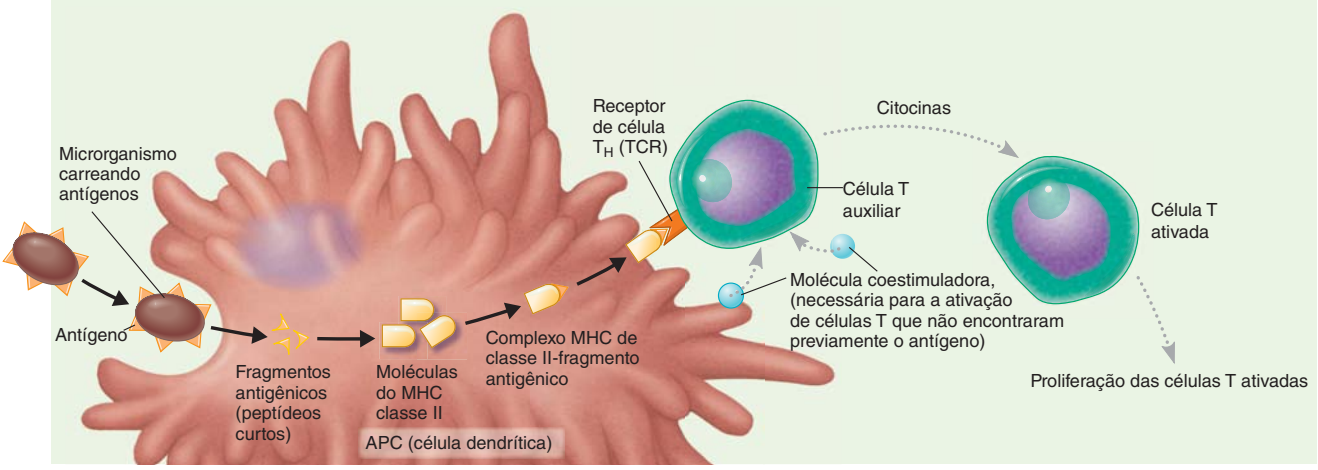


Figura 17.11 Macrófagos ativados. Quando ativados, os macrófagos ficam maiores e enrugados.

P Como os macrófagos são ativados?



1 Uma APC encontra e ingere um microrganismo. O antígeno é enzimaticamente processado em peptídeos curtos, que, por sua vez, combinam-se com moléculas do MHC classe II e são apresentados na superfície da APC.

2 Um receptor (TCR) localizado na superfície da célula T auxiliar $CD4^+$ (célula T_H) se liga ao complexo MHC-antígeno. Esse processo inclui um receptor semelhante ao Toll. A célula T_H ou APC é estimulada a secretar uma molécula coestimuladora. Esses dois sinais ativam a célula T_H, que produz citocinas.

3 As citocinas ativam uma célula T_H que reconhece a célula dendrítica que está produzindo as moléculas coestimuladoras.

Figura 17.12 Ativação de células T auxiliares $CD4^+$. Para ativar uma célula T auxiliar $CD4^+$ são necessários pelos menos dois sinais: o primeiro é a ligação do TCR ao antígeno processado, e o segundo sinal requer uma citocina coestimuladora, como a IL-2 e outras. Uma vez ativada, a célula T_H secreta citocinas, que afetam as funções efetoras de múltiplas células do sistema imune.

P Qual é o papel da célula dendrítica?

ções para a imunidade celular, as células T interagem mais diretamente com os antígenos. Além das células T auxiliares, existe uma classe de células T chamada de **linfócitos T citotóxicos precursores** (**CTLp**, de *precursor T cytotoxic cells*). Uma CTLp pode se diferenciar em uma célula efetora chamada de **linfócito T citotóxico** (**CTL**, de *cytotoxic T lymphocyte*).

As células T também são classificadas de acordo com determinadas glicoproteínas presentes em suas superfícies, chamadas de **grupos de diferenciação**, ou **CD** (de *clusters of differentiation*). Esses grupos são moléculas de membrana que são importantes, sobretudo para a adesão aos receptores. Os CDs de maior interesse são o CD4 e o CD8; as células que carreiam essas moléculas são chamadas de **$CD4^+$** e **$CD8^+$**, respectivamente. (Devido à importância dessas moléculas na infecção pelo HIV, ver Figura 19.13, p. 535). As células T_H são classificadas como $CD4^+$ e se ligam às moléculas do MHC classe II das células B e APCs. As células CTL são classificadas como $CD8^+$ e se ligam às moléculas do MHC classe I.

Caso clínico

A resposta imune aos antígenos é observada principalmente nos órgãos linfoides secundários, como nos linfonodos, no tecido linfoide associado à mucosa e no baço. Durante a resposta imune primária, os patógenos e seus constituintes são transportados para esses tecidos, onde os antígenos microbianos são apresentados às células B que constantemente entram e saem dos órgãos linfoides secundários. A Dra. Marsden revisa as anotações de sua necropsia e observa que a Sra. Vasquez não tem mais o baço; ele foi removido alguns anos antes após um acidente automobilístico.

Por que o fato de a paciente não apresentar o baço é importante?

Células T auxiliares (células T $CD4^+$)

Vimos que uma parte essencial das defesas inatas do corpo é a fagocitose realizada por células, como os macrófagos. As células T_H podem reconhecer um antígeno apresentado na superfície de um macrófago e ativá-lo, deixando-o mais efetivo tanto na fagocitose quanto na apresentação de antígeno. As células dendríticas são especialmente importantes na ativação das células T $CD4^+$ e no desenvolvimento de suas funções efetoras (**Figura 17.12**).

Para uma célula T $CD4^+$ se tornar ativada, seu receptor de célula T reconhece fragmentos antigênicos que foram processados e apresentados em um complexo com proteínas do MHC classe II na superfície da APC. Esse é o sinal inicial para a ativação; um segundo sinal, o coestimulador, oriundo de uma APC ou de uma célula T auxiliar, também é necessário para a ativação. A célula T_H ativada começa a proliferar a uma taxa de 2 a 3 ciclos por dia e a secretar citocinas, que são essenciais para suas funções efetoras. As células T_H em proliferação diferenciam-se em populações de subconjuntos como T_H1, T_H2 e T_H17. Elas também formam uma população de células

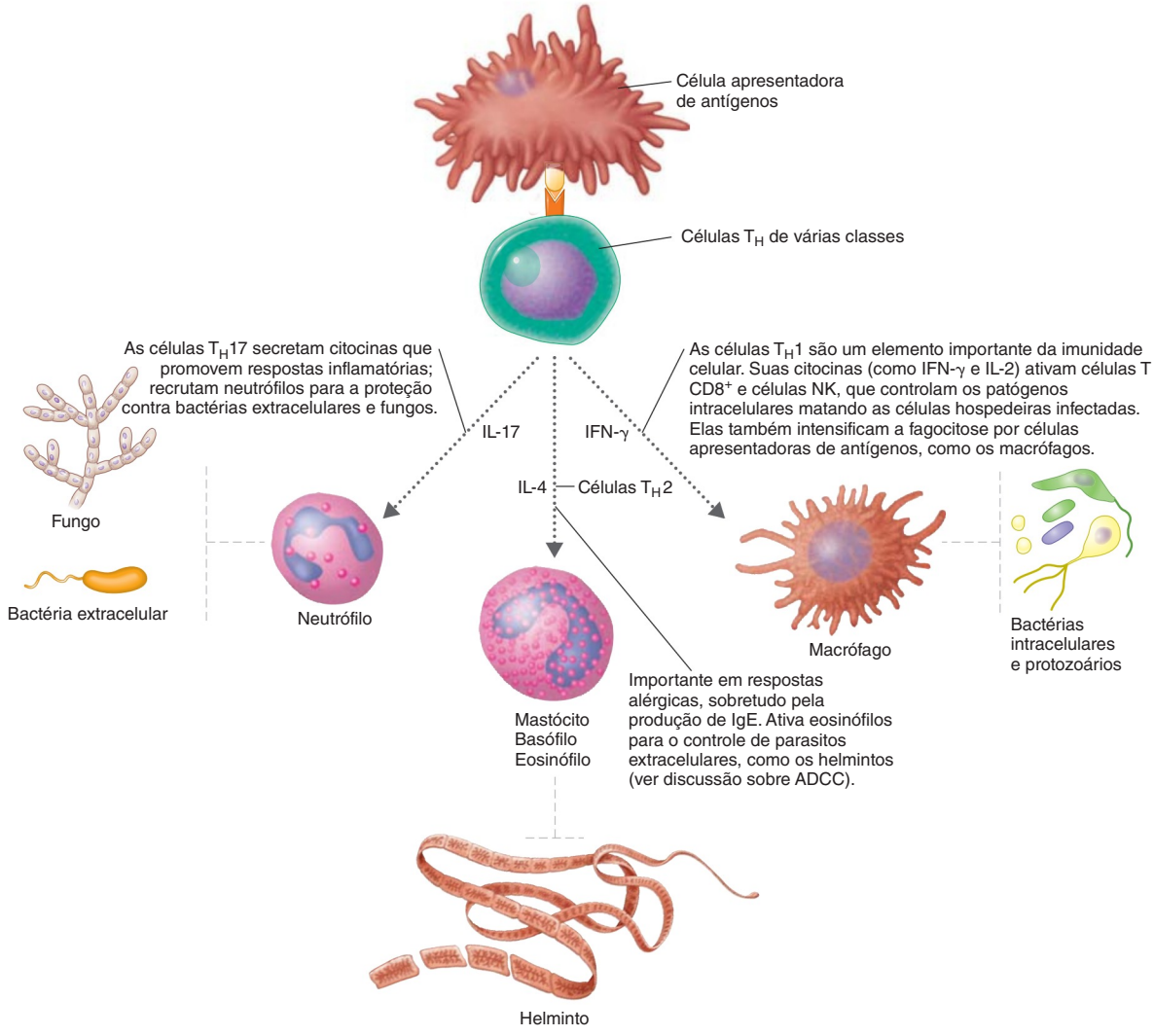


Figura 17.13 Linhagem de classes de células T_H efetoras e seus respectivos patógenos-alvo.

P Por que o IFN-γ pode ser utilizado no tratamento da tuberculose?

de memória de vida longa. As funções efetoras desses subconjuntos são baseadas nas citocinas produzidas por essas células T_H, que atuam sobre diferentes células do sistema de defesa do organismo.

Inicialmente, acreditava-se que existiam apenas dois subconjuntos de células T_H: T_H1 e T_H2. Um terceiro subconjunto foi denominado **T_H17** devido à sua capacidade de produzir grandes quantidades da citocina IL-17. A descoberta das células T_H17 esclareceu o motivo pelo qual as células T_H1 e T_H2 não eram efetivas na eliminação de determinadas infecções por bactérias extracelulares e fungos. Quantidades excessivas de células T_H17 provavelmente contribuem para a inflamação e o dano tecidual observados em certas doenças autoimunes, como esclerose múltipla, psoríase, artrite reumatoide e doença de Crohn. Elas também estão provavelmente associadas aos efeitos patológicos de doenças como a asma e dermatites alérgicas. No entanto, elas também atuam, de maneira eficiente, no combate a infecções microbianas da mucosa pela produção de citocinas como a IL-22, que estimula as células epiteliais a produzirem proteínas antimicrobianas. Portanto, uma deficiência grave de células T_H17 pode tornar um indivíduo mais suscetível a infecções oportunistas.

As funções dos três subconjuntos diretamente envolvidos nas defesas do organismo contra ameaças microbianas externas estão resumidas na **Figura 17.13**, com a principal citocina produzida por eles referenciada na figura.

As citocinas produzidas pelas **células T_H1**, sobretudo o IFN-γ, ativam a maior parte das células relacionadas a elementos importantes da imunidade celular, como a hipersensibilidade tardia (ver p. 525), e também são responsáveis pela ativação de macrófagos (ver p. 480). Elas também estimulam a produção de anticorpos que promovem a fagocitose e são eficazes em in-

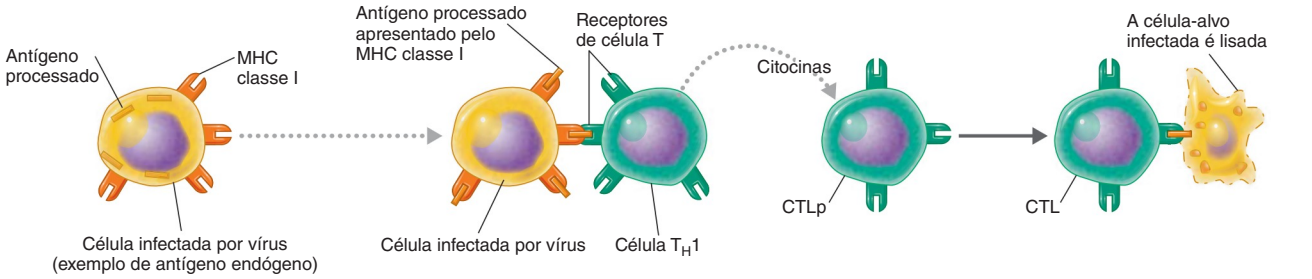


Figura 17.14 Morte por um linfócito T citotóxico de uma célula-alvo infectada por vírus.

P Diferencie uma célula T $CD8^+$ de uma célula T $CD4^+$.

tensificar a atividade do complemento, como a opsonização e a inflamação (ver Figura 16.12, p. 459). Como mostrado na **Figura 17.14**, a geração de linfócitos T citotóxicos também requer a ação de uma célula T_H1.

As **células T_H2** produzem citocinas que estão associadas principalmente com a produção de anticorpos, sobretudo os IgE, que são importantes em reações alérgicas (ver discussão sobre hipersensibilidade, p.516). Eles também são importantes na ativação de eosinófilos na defesa contra as infecções por parasitos extracelulares, como os helmintos (ver Figura 17.16, p. 485).

Células T reguladoras

As **células T reguladoras** (T_{reg}), anteriormente chamadas de *células T supressoras*, constituem aproximadamente 5 a 10% da população de células T. Elas são um subconjunto das células T auxiliares $CD4^+$ e são distinguidas por carrear uma molécula CD25 adicional. Sua função principal é combater a autoimunidade pela supressão de células T que escapam da deleção no timo sem a "instrução" necessária para evitar a reação contra o próprio corpo. Também são úteis na proteção contra o sistema imune, das bactérias intestinais necessárias para a digestão e outras funções úteis. Do mesmo modo, durante a gravidez, elas podem desempenhar um papel ao proteger o feto de uma rejeição como não próprio.

Células T citotóxicas (células T $CD8^+$)

As células T citotóxicas, apesar do nome, não são capazes de atacar nenhuma célula-alvo à medida que emergem do timo, no entanto elas rapidamente adquirem essa capacidade. Essa diferenciação requer uma ativação sequencial e complexa de um CTL precursor por um antígeno processado por uma célula dendrítica, além da interação com uma célula T_H e sinais coestimuladores. O CTL resultante é uma célula efetora que tem a habilidade de reconhecer e destruir células-alvo que sejam consideradas não próprias (ver Figura 17.14). Em primeiro lugar, essas células-alvo são células próprias que foram alteradas pela infecção por um patógeno, principalmente vírus. Em sua superfície, elas carregam fragmentos de **antígenos endógenos**, que geralmente são sintetizados dentro da célula e são, em sua maior parte, de origem viral ou parasitária. Outras células-alvo importantes são as células tumorais (ver Figura 19.11, p. 532) e tecidos exógenos transplantados. Em vez de reagir com fragmentos antigênicos apresentados por uma APC em complexo com moléculas do MHC classe II, a célula T $CD8^+$ reconhece antígenos exógenos localizados na superfície das células-alvo que estão associados a uma molécula do MHC classe I. As moléculas do MHC classe I são encontradas em células nucleadas; portanto, um CTL pode atacar praticamente qualquer célula do hospedeiro que tenha sido alterada.

Em seu ataque, um CTL liga-se à célula-alvo e libera uma proteína formadora de poros, a **perforina**. A formação de poros contribui para a morte posterior da célula e é similar à ação do complexo de ataque à membrana do complemento, descrito no Capítulo 16 (ver p. 458). As **granzimas**, proteases que induzem a apoptose, são, então, capazes de penetrar na célula pelos poros.

A **apoptose** (do grego "caindo como folhas") é também chamada de *morte celular programada*. A célula hospedeira desenvolveu mecanismos para detectar a morte das células e para determinar quando essa morte é natural, ou seja, quando nenhuma ameaça está envolvida e os remanescentes celulares são apenas removidos. No entanto, se a morte da célula é devido a um trauma ou doença, as defesas do corpo e os mecanismos de reparo são mobilizados. Portanto, se uma célula não consegue eliminar um patógeno de nenhuma outra maneira, ela o faz morrendo – por apoptose. Por exemplo, isso impede a disseminação de vírus infecciosos para outras células.

As células que morrem por apoptose inicialmente fragmentam seus genomas e as membranas externas formam reentrâncias, chamadas de *protusões* (**Figura 17.15**). Os sinais são expostos na superfície celular que atrai os fagócitos circulantes para digerir os restos celulares antes que ocorra qualquer vazamento significativo dos constituintes.

O nosso organismo também necessita da apoptose por outras razões. Sem a apoptose, o corpo humano acumularia 2

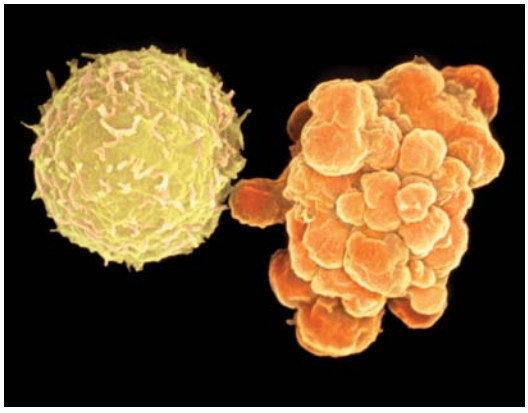


Figura 17.15 Apoptose. Uma célula B normal é mostrada à esquerda. À direita, uma célula B está sofrendo apoptose. Observe as protusões em forma de bolhas.

P O que é apoptose?

toneladas de medula óssea e linfonodos e um intestino de 16 quilômetros aos 80 anos.

Resolução do caso clínico

As células T, B e as células dendríticas são encontradas no baço. De fato, aproximadamente metade de todos os linfócitos do sangue circula no baço a cada dia. Normalmente, as células fagocíticas do baço eliminam os microrganismos revestidos por anticorpos e complemento muito rapidamente, impedindo, assim, a disseminação de organismos infecciosos para órgãos importantes. A bactéria *Capnocytophaga* pode provocar vários tipos de infecções, desde uma celulite autolimitada à septicemia fatal, no entanto a maioria das infecções fatais ocorre em pessoas asplênicas, e 77% estão associadas à exposição a cães. Infelizmente, a Sra. Vasquez contraiu a bactéria infecciosa e, devido à remoção de seu baço algum tempo antes, ela não desenvolveu a resposta imune necessária para combater a infecção fatal resultante.

469 470 474 477 481 484

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual anticorpo é produzido primeiro quando um antígeno é capturado por uma célula M? **17-12**
- Que tipo de célula T geralmente está envolvido quando uma célula B reage com um antígeno e produz anticorpos contra ele? **17-13**
- Que tipo de célula T está geralmente envolvido em reações alérgicas? **17-14**
- Qual é o outro nome que pode ser designado para apoptose e que descreve a sua função? **17-15**
- As células dendríticas são consideradas principalmente parte do sistema imune humoral ou celular? **17-16**

Morte extracelular pelo sistema imune

OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-17 Descrever a função das células *natural killer*.

Vimos como a ação de um CTL pode conduzir à destruição de uma célula-alvo. Um componente do sistema imune inato que ainda não foi discutido também pode destruir certas células tumorais ou células infectadas por vírus. São grandes leucócitos granulares (10 a 15% dos linfócitos circulantes), chamados de **células *natural killer* (NK)**. Elas também podem atacar parasitos, os quais normalmente são muito maiores do que as bactérias, como ilustrado na **Figura 17.16**. Em contrapartida aos CTLs, as células NK não são imunologicamente específicas; isto é, não precisam ser estimuladas por um antígeno. As células NK distinguem as células normais das células transformadas, ou as células infectadas por patógenos intracelulares. Elas inicialmente entram em contato com a célula-alvo e determinam se ela expressa antígenos próprios pelo MHC classe I. Caso não expresse – o que ocorre com certa frequência nos estágios iniciais de uma infecção viral e com alguns vírus infectantes que tenham desenvolvido um sistema de interferência com a costumeira apresentação de antígenos em uma APC – elas destroem a célula-alvo por mecanismos similares aos de um CTL. As células tumorais também apresentam um número reduzido de moléculas de MHC classe I em sua superfície. As células NK causam a formação de poros na célula-alvo, o que resulta em lise celular ou apoptose.

As funções das células NK e de outras células principais envolvidas na imunidade celular estão resumidas na **Tabela 17.2**.

TESTE SEU CONHECIMENTO

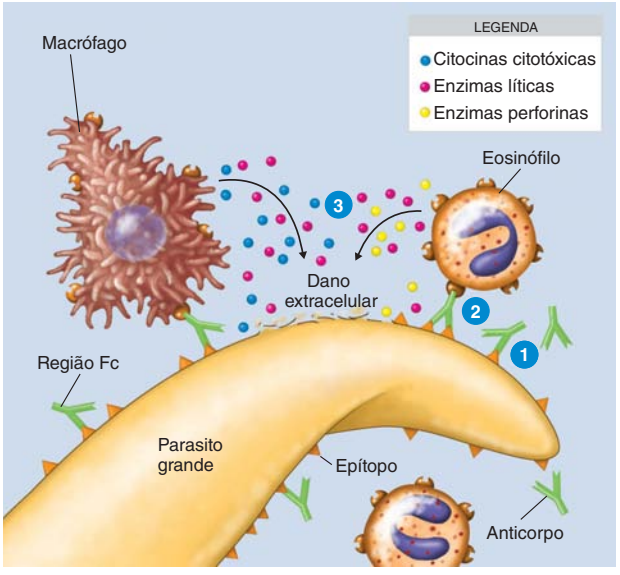
- Como a célula *natural killer* responde se a célula-alvo não apresentar moléculas de MHC classe I em sua superfície? **17-17**

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo

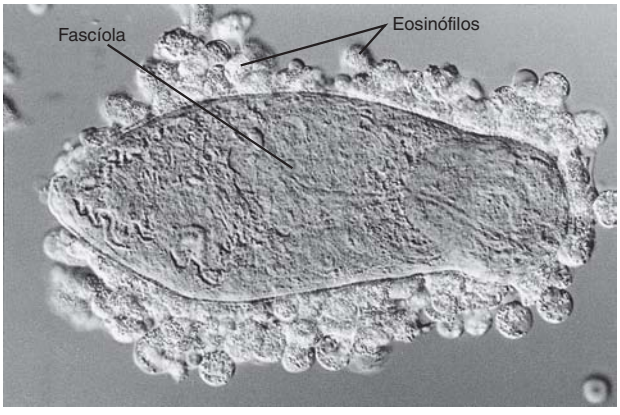
OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-18 Descrever o papel dos anticorpos e das células *natural killer* na citotoxicidade celular dependente de anticorpo.

Com o auxílio dos anticorpos produzidos pelo sistema imune humoral, o sistema imune celular pode estimular as células NK (ver p. 447) e as células do sistema de defesa inato, como os macrófagos, a destruírem células-alvo. Desse modo, um organismo,



(a) Organismos, como muitos parasitos, que são muito grandes para a ingestão pelas células fagocíticas devem ser atacados externamente.



(b) Eosinófilos aderindo-se ao estágio larval de uma fascíola.

Figura 17.16 Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Se um organismo, como um verme parasitário, é muito grande para a ingestão e a destruição por fagocitose, ele pode ser atacado pelas células do sistema imune que permanecem externas a ele. (1) A célula-alvo é primeiramente recoberta com anticorpos. (2) Células do sistema imune, como os eosinófilos, os macrófagos e as células NK (não mostrado), ligam-se às regiões Fc dos anticorpos fixados. (3) A célula-alvo, então, sofre lise, causada pelas substâncias secretadas pelas células do sistema imune.

P Por que a ADCC é importante na proteção contra protozoários e helmintos parasitos?

Tabela 17.2 Principais células que atuam na imunidade celular

Célula	Função
Célula T auxiliar (T_H1)	Ativa células relacionadas à imunidade celular: macrófagos, células TC e células *natural killer*
Célula T auxiliar (T_H2)	Estimula a produção de eosinófilos, IgM e IgE
Célula T auxiliar (T_H17)	Recruta neutrófilos; estimula a produção de proteínas antimicrobianas
Linfócitos T citotóxicos (CTLs)	Destroem células-alvo durante o contato; geradas a partir de células T citotóxicas (TC)
Célula T reguladora (T_{reg})	Regula a resposta imune e auxilia na manutenção da autotolerância
Macrófago ativado	Atividade fagocitária intensa; ataca células tumorais cancerosas
Célula *natural killer* (NK)	Ataca e destrói células-alvo; participa da citotoxicidade celular dependente de anticorpo

como um protozoário ou um helminto, que é muito grande para ser fagocitado pode ser atacado pelas células do sistema imune. Isso é chamado de **citotoxicidade celular dependente de anticorpos** (**ADCC**, de *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Conforme ilustrado na Figura 17.16, a célula-alvo é primeiramente recoberta com anticorpos. Uma variedade de células do sistema imune liga-se às regiões Fc desses anticorpos e, assim, à célula-alvo. As células agressoras secretam substâncias que, então, lisam a célula-alvo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que faz uma célula *natural killer*, que não é imunologicamente específica, atacar uma célula-alvo em particular? **17-18**

Memória imunológica

OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-19 Distinguir resposta imune secundária e primária.

As respostas imunes mediadas por anticorpo de um hospedeiro se intensificam após uma exposição secundária a um antígeno. Essa **resposta secundária** é também chamada de **resposta de memória** (**anamnéstica**). Como mostrado na **Figura 17.17**, essa resposta é comparativamente mais rápida, alcançando um pico em apenas 2 a 7 dias, dura vários dias e é consideravelmente maior em magnitude. Para fins explicativos, como mostrado na Figura 17.5, algumas células B ativadas não se tornam plasmócitos produtores de anticorpo, mas persistem como células de memória de vida longa, não proliferativas. Anos, ou até mesmo décadas mais tarde, se essas células forem estimuladas pelo mesmo

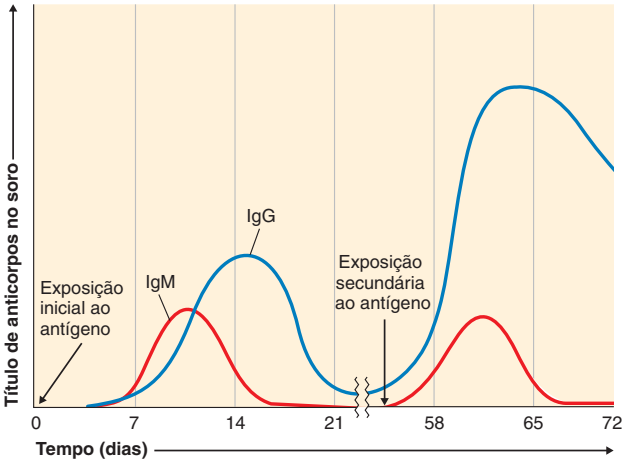


Figura 17.17 As respostas imunes primária e secundária a um antígeno. IgM aparece primeiro em resposta à exposição inicial. IgG vem em seguida e proporciona imunidade de longo prazo. A exposição secundária ao mesmo antígeno estimula as células de memória (formadas na época da exposição inicial) a produzirem rapidamente uma grande quantidade de anticorpos. Os anticorpos produzidos em resposta a esta exposição secundária são, em sua maioria, IgG.

P Por que muitas doenças, como o sarampo, ocorrem apenas uma vez em uma pessoa, ao passo que outras, como os resfriados, ocorrem mais vezes?

antígeno, diferenciam-se muito rapidamente em plasmócitos produtores de anticorpo.

A intensidade da resposta humoral mediada por anticorpos pode ser refletida pelo **título de anticorpo**, a quantidade relativa de anticorpo presente no soro. Após contato inicial com um antígeno, o soro da pessoa exposta não apresenta qualquer anticorpo detectável por 4 a 7 dias. Então, ocorre um aumento lento no título de anticorpo: primeiro, anticorpos da classe IgM são produzidos, seguidos por um pico de IgG em aproximadamente 10 a 17 dias, após o qual o título de anticorpo declina gradualmente. Esse padrão é característico de uma resposta primária a um antígeno.

Uma resposta similar ocorre com as células T, as quais, como visto no Capítulo 19, são necessárias para estabelecer uma memória por toda a vida para distinguir o próprio do não próprio.

TESTE SEU CONHECIMENTO

A resposta anamnéstica é primária ou secundária? **17-19**

Tipos de imunidade adaptativa

OBJETIVO DO APRENDIZADO

17-20 Contrastar os quatro tipos de imunidade adaptativa.

A imunidade pode ser adquirida ativa ou passivamente. A imunidade é adquirida *ativamente* quando uma pessoa é exposta a microrganismos ou substâncias estranhas e seu sistema imune responde a isso. A imunidade é adquirida *passivamente* quando anticorpos são transferidos de uma pessoa para outra. A imunidade passiva no recipiente (na pessoa que recebe) dura apenas enquanto os anticorpos estiverem presentes – em muitos casos, algumas poucas semanas. Tanto a imunidade adquirida ativamente quanto a adquirida passivamente podem ser obtidas por meios naturais ou artificiais (**Figura 17.18**).

Os quatro tipos de imunidade adaptativa podem ser resumidos como a seguir:

- A **imunidade ativa adquirida naturalmente** desenvolve-se quando uma pessoa é exposta a antígenos ao longo da vida cotidiana, torna-se doente e, então, se recupera. Uma vez adquirida, a imunidade permanece por toda a vida para algumas doenças, como o sarampo. Para outras, principalmente as doenças intestinais, a imunidade pode durar apenas alguns anos. *Infecções subclínicas* ou *infecções inaparentes* (aquelas que não produzem sintomas notáveis ou sinais de enfermidade) também podem conferir imunidade.
- A **imunidade passiva adquirida naturalmente** envolve a transferência natural de anticorpos de uma mãe para o seu recém-nascido. Anticorpos de uma mulher grávida cruzam a placenta em direção ao feto – *transferência transplacentária*. Se a mãe é imune a difteria, rubéola ou pólio, por exemplo, o recém-nascido estará temporariamente imune a essas doenças. Certos anticorpos também são transferidos pelo leite da mãe para o bebê durante a amamentação, principalmente nas primeiras secreções, chamadas de *colostro*. No bebê, essa imunidade passiva dura apenas enquanto os anticorpos transmitidos persistirem – geralmente algumas semanas ou meses. Esses anticorpos maternos são essenciais para fornecer imunidade ao bebê até que o seu próprio sistema imune se desenvolva. O colostro é ainda mais importante para outros mamíferos; bezerros,

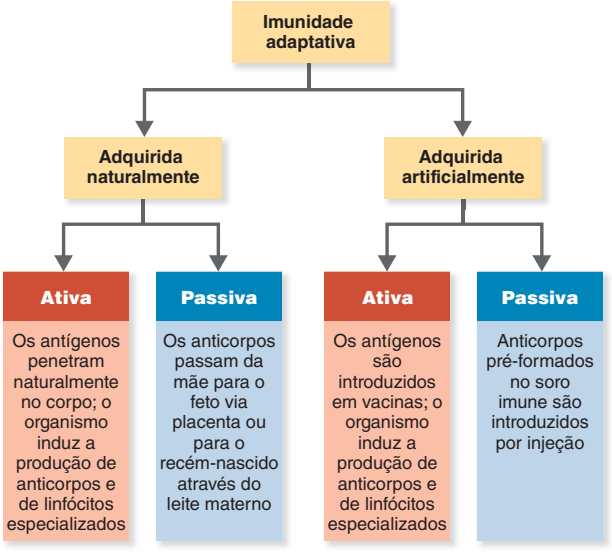


Figura 17.18 Tipos de imunidade adaptativa.

P Qual tipo de imunidade dura mais tempo, a ativa ou a passiva?

por exemplo, não têm anticorpos que cruzam a placenta, dependendo, então, do colostro ingerido durante o primeiro dia de vida. Os pesquisadores geralmente recomendam soro fetal de bezerro para certas aplicações experimentais, pois não contém anticorpos maternos.

- A **imunidade ativa adquirida artificialmente** é o resultado da vacinação – que será discutida no Capítulo 18. A **vacinação**, também chamada de **imunização**, introduz **vacinas** no organismo. Esses antígenos incluem microrganismos mortos ou vivos ou toxinas bacterianas inativas.
- A **imunidade passiva adquirida artificialmente** envolve a introdução de anticorpos (em vez de antígenos) por injeção no organismo. Esses anticorpos são oriundos de um animal ou de um ser humano que já são imunes à doença em questão.

Uma vez que o soro sanguíneo é facilmente obtido (ver quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 16, p. 462) e contém uma concentração considerável de anticorpos, o termo **antissoro** tornou-se genérico e refere-se aos fluidos derivados do sangue que contêm anticorpos. Por isso, o estudo das reações entre os anticorpos e os antígenos é chamado de **sorologia**. Como mostrado na **Figura 17.19**, quando uma amostra de soro é submetida a uma corrente elétrica em gel de eletroforese em um laboratório (ver Capítulo 9), as proteínas dissolvidas no soro movem-se a taxas distintas. As proteínas globulinas separam-se em frações que são chamadas de alfa (α), beta (β) e gama (γ), de acordo com sua mobilidade relativa. Uma vez que a fração gama, denominada **gama-globulina**, contém a maior parte dos anticorpos, ela é frequentemente utilizada para a transferência de imunidade passiva.

Quando a gama-globulina, também chamada de *globulina do soro imune*, de um indivíduo imune a uma doença é inoculado em outro indivíduo, ela confere uma proteção passiva imediata contra a doença em questão. Entretanto, embora a imunidade passiva adquirida artificialmente seja imediata, ela é de vida curta, pois os anticorpos são degradados pelo recipiente. A meia-vida de um anticorpo inoculado (o tempo necessário para que metade dos anticorpos desapareça) geralmente é de cerca de três semanas.

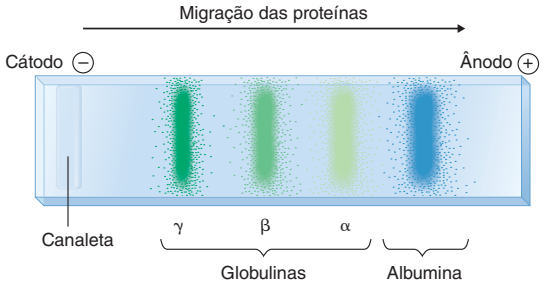


Figura 17.19 Separação de proteínas do soro por eletroforese em gel. Neste procedimento, o soro é aplicado em uma canaleta do gel. Em resposta a uma corrente elétrica, as proteínas do soro carregadas negativamente migram através do gel da extremidade carregada negativamente (cátodo) para a extremidade carregada positivamente (ânodo).

P Qual fração do soro contém mais anticorpos?

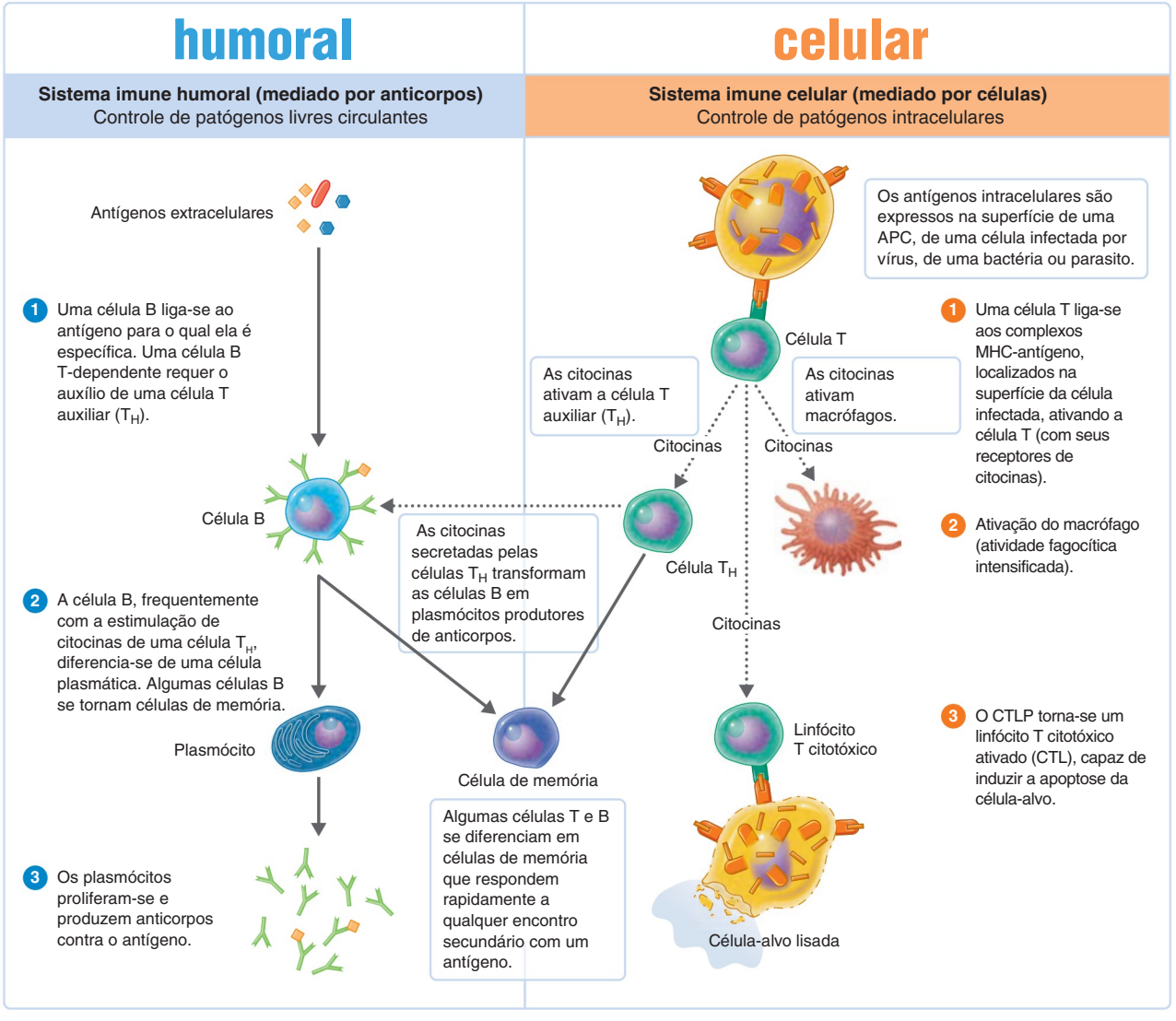
TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que tipo de imunidade adaptativa está envolvido quando uma gama-globulina é inoculada em um indivíduo? **17-20**

* * *

Este capítulo sobre imunologia tem a intenção de oferecer a você os conceitos gerais sobre o assunto. Ele deve fornecer a informação que você precisa para entender os capítulos que se seguem, enfatizando alguns dos aspectos clínicos e mais práticos da imunologia. A imunologia pode ser um assunto muito complexo; alguns de vocês, em busca de uma carreira acadêmica, terão, posteriormente, um curso completo de imunologia e estudarão o assunto em mais detalhes. A apresentação aqui foi consideravelmente simplificada – embora você talvez nem tenha percebido. A **Figura 17.20** resume o que foi abordado neste capítulo, enfatizando principalmente a natureza dupla da imunologia.

17.20 FIGURA DE BASE A natureza dupla do sistema imune adaptativo



CONCEITOS-CHAVE

- O sistema imune adaptativo é dividido em duas partes, cada uma sendo responsável por lidar com os patógenos de diferentes maneiras. Esses dois sistemas funcionam de forma interdependente para manter o corpo livre de patógenos.
- A **imunidade humoral**, também chamada de imunidade mediada por anticorpos, é direcionada para os patógenos livres circulantes e depende das células B.
- A **imunidade celular**, também chamada de imunidade mediada por células, depende das células T para a eliminação dos patógenos intracelulares, a rejeição de tecidos exógenos reconhecidos como não próprios e a destruição de células tumorais.

Resumo para estudo

Sistema imune adaptativo (p. 469)

1. A imunidade adaptativa é a capacidade do corpo de reagir de forma específica a uma infecção microbiana.
2. A resposta do organismo ao primeiro contato com um antígeno é chamada de resposta primária.
3. O contato seguinte com o mesmo antígeno resulta em uma resposta secundária ou de memória ao antígeno.

Natureza dupla do sistema imune adaptativo (pp. 469-470)

1. A imunidade humoral envolve anticorpos, que são encontrados no soro e na linfa e são produzidos pelas células B.
2. Os linfócitos que se tornam maduros na medula óssea vermelha se tornam células B.
3. A imunidade celular envolve as células T.
4. Os linfócitos que migram através do timo se tornam células T.
5. Os receptores de células T reconhecem antígenos apresentados pelo MHC.
6. A imunidade celular responde a antígenos intracelulares; a imunidade humoral responde a antígenos presentes nos fluidos corporais.

Citocinas: mensageiros químicos das células imunes (pp. 470-471)

1. As células do sistema imune comunicam-se umas com as outras por meio de moléculas, chamadas de citocinas.
2. As interleucinas (ILs) são citocinas que atuam como comunicadores entre os leucócitos.
3. As quimiocinas estimulam os leucócitos a migrarem para uma infecção.
4. Alguns interferons estimulam a resposta imune; outros protegem as células contra os vírus.
5. O fator de necrose tumoral promove a reação inflamatória.
6. As citocinas hematopoiéticas promovem o desenvolvimento dos leucócitos.
7. A produção exagerada de citocinas leva a uma tempestade de citocinas, que resulta em dano ao tecido.

Antígenos e anticorpos (pp. 471-475)

Antígenos (pp. 471-472)

1. Um antígeno (ou imunógeno) é uma substância química que estimula o corpo a produzir anticorpos específicos.
2. Em geral, antígenos são proteínas ou grandes polissacarídeos. Anticorpos são formados contra regiões específicas nos antígenos chamadas de epítopos, ou determinantes antigênicos.
3. Um hapteno é uma substância de baixo peso molecular que não pode causar a formação de anticorpos a menos que seja combinada a uma molécula carreadora; os haptenos reagem com seus anticorpos independentemente da molécula carreadora.

Anticorpos (pp. 472-475)

4. Um anticorpo, ou imunoglobulina, é uma proteína produzida por células B em resposta a um antígeno, sendo capaz de se combinar especificamente com ele.
5. Monômeros típicos consistem em quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Elas têm dois sítios de ligação ao antígeno.
6. Dentro de cada cadeia existe uma região variável (V), que se liga ao epítopo, e uma região constante (C), que distingue as diferentes classes de anticorpos.
7. Um monômero de anticorpo possui a forma de um Y ou de um T: as regiões V formam as extremidades, e as regiões C formam a base e a região Fc (haste).
8. A região Fc pode se ligar a uma célula hospedeira ou ao complemento.
9. Anticorpos IgG são os mais prevalentes no soro; eles oferecem imunidade passiva adquirida naturalmente, neutralizam toxinas bacterianas, participam da fixação do complemento e intensificam a fagocitose.
10. Anticorpos IgM consistem em cinco monômeros unidos por uma cadeia de junção; eles estão envolvidos na aglutinação e na fixação do complemento.
11. Anticorpos IgA séricos são monômeros; anticorpos IgA secretores são dímeros que protegem as superfícies mucosas da invasão por patógenos.
12. Anticorpos IgD estão nas células B; eles podem deletar células B que produzem anticorpos contra antígenos próprios.
13. Anticorpos IgE ligam-se aos mastócitos e basófilos, estando envolvidos nas reações alérgicas.

Processo de resposta da imunidade humoral (pp. 475-477)

1. As células B têm anticorpos em suas superfícies que reconhecem epítopos específicos.
2. Para os antígenos T-independentes: um clone de células B é selecionado por antígenos livres.
3. Para os antígenos T-dependentes: as imunoglobulinas de células B associam-se a um antígeno, e os fragmentos antigênicos, associados a moléculas do MHC classe II, ativam células T_H. As células T_H ativam uma célula B.
4. Células B ativadas diferenciam-se em plasmócitos e células de memória.
5. Os plasmócitos produzem anticorpos IgM e, em seguida, produzem outras classes, geralmente IgG.
6. As células B que reconhecem antígenos próprios são eliminadas por deleção clonal.
7. Os genes que codificam para imunoglobulinas, presentes nas células B, recombinam-se de forma que as células B maduras possam apresentar genes diferentes para a região V de seus anticorpos.

Ligação antígeno-anticorpo e suas consequências (pp. 477-479)

1. Um complexo antígeno-anticorpo forma-se quando um anticorpo se liga aos seus epítopos específicos em um antígeno.
2. A aglutinação ocorre quando um anticorpo se combina com epítopos em duas células diferentes.
3. A opsonização intensifica a fagocitose de um antígeno.

4. Os anticorpos que se ligam a micróbios ou toxinas impedem o acesso deles ao hospedeiro, ou evitam suas ações, provocando a neutralização.
5. A ativação do complemento resulta em lise celular.

Processo de resposta da imunidade celular
(pp. 479-484)

1. As células T amadurecem na glândula timo. A seleção tímica remove as células T que não reconhecem as moléculas de MHC do hospedeiro, e as células T se ligarão às células do hospedeiro que apresentam proteínas próprias no MHC.
2. As células T auxiliares reconhecem antígenos processados pelas células apresentadoras de antígenos e apresentados no MHC II.
3. As células T citotóxicas reconhecem antígenos processados por todas as células do hospedeiro e apresentados no MHC I.

Células apresentadoras de antígenos (APCs) (p. 480)

4. As APCs incluem células B, células dendríticas e macrófagos.
5. As células dendríticas são as principais APCs.
6. Os macrófagos ativados são fagócitos eficazes e APCs.
7. As APCs carreiam antígenos para os tecidos linfoides, onde as células T que reconhecem o antígeno estão localizadas.

Classes de células T (pp. 480-484)

8. As células T são classificadas de acordo com suas funções e as glicoproteínas presentes na superfície celular, chamadas de grupos de diferenciação (CDs).
9. As células T auxiliares (T $CD4^+$) diferenciam-se em células T_H1, que estão envolvidas na imunidade celular; em células T_H2, que estão envolvidas na imunidade humoral e estão associadas a reações alérgicas e infecções parasitárias; e em células T_H17, que ativam a imunidade inata.
10. As células T reguladoras (T_{reg}) suprimem as células T contra antígenos próprios.
11. Os linfócitos T citotóxicos (CTLs), ou células T $CD8^+$, são ativadas por antígenos endógenos e pelo MHC classe I em uma célula-alvo, sendo transformados em CTLs efetores e de memória.
12. Os CTLs causam a lise ou induzem a apoptose na célula-alvo.

Morte extracelular pelo sistema imune (p. 484)

1. Células *natural killer* (NK) lisam células infectadas por vírus, células tumorais e parasitos. Elas destroem as células que não expressam antígenos MHC classe I.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo
(p. 484-485)

1. Na citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), as células NK e os macrófagos lisam as células revestidas por anticorpos.

Memória imunológica (pp. 485-486)

1. A quantidade relativa de anticorpo no soro é chamada de título de anticorpo.
2. O pico do título de IgG na resposta primária ocorre de 10 a 17 dias após a exposição a um antígeno.
3. O pico do título na resposta secundária ocorre de 2 a 7 dias após a exposição.

Tipos de imunidade adaptativa (pp. 486-488)

1. A imunidade que resulta de uma infecção é chamada de imunidade ativa adquirida naturalmente; esse tipo de imunidade pode ser de longa duração.
2. Anticorpos transferidos de uma mãe para um feto (transferência transplacentária) ou recém-nascido pelo colostro resultam em imunidade passiva adquirida naturalmente; esse tipo de imunidade pode durar alguns meses.
3. A imunidade que resulta da vacinação é chamada de imunidade ativa adquirida artificialmente e pode ser de longa duração.
4. A imunidade passiva adquirida artificialmente refere-se a anticorpos humorais adquiridos por injeção; esse tipo de imunidade pode durar algumas semanas.
5. O soro contendo anticorpos geralmente é chamado de antissoro.
6. Quando um soro é separado por eletroforese em gel, os anticorpos são encontrados na fração gama do soro e são chamados de globulinas de soro imune, ou gama-globulinas.

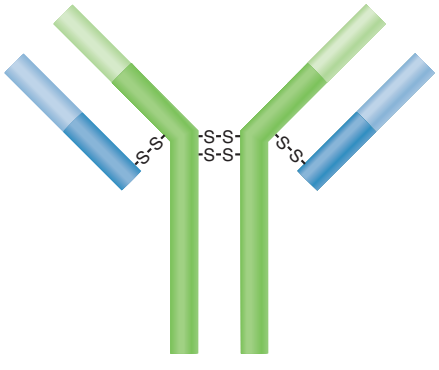
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

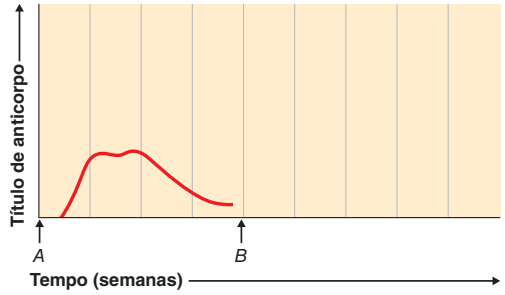
Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Contraste os seguintes pares de termos:
   - **a.** imunidade inata e imunidade adaptativa.
   - **b.** imunidade humoral e imunidade celular.
   - **c.** imunidade ativa e imunidade passiva.
   - **d.** células T_H1 e T_H2.
   - **e.** imunidade natural e imunidade artificial.
   - **f.** antígenos T-dependentes e antígenos T-independentes.
   - **g.** células T $CD8^+$ e CTL.
   - **h.** imunoglobulina e TCR.
2. O que significa MHC? Qual é a função do MHC? Que tipos de células T interagem com o MHC classe I? E com o MHC classe II?
3. DESENHE Identifique as cadeias pesadas, as cadeias leves e as regiões variável e Fc deste anticorpo típico. Indique onde o anticorpo se liga ao antígeno. Faça o esboço de um anticorpo IgM.



4. Faça um diagrama das funções das células T e B na imunidade.
5. Explique uma função dos seguintes tipos celulares: CTL, T_H e T_{reg}. O que é uma citocina?
6. DESENHE
   a. No gráfico abaixo, no tempo *A* o hospedeiro foi inoculado com toxoide tetânico. Mostre a resposta a uma dose de reforço administrada no tempo *B*.
   b. Ilustre a resposta do anticorpo desse mesmo indivíduo à exposição a um novo antígeno indicado no tempo B.



7. Como cada um dos seguintes impediria a infecção?
   a. Anticorpos contra as fímbrias de *Neisseria gonorrhoeae*.
   b. Anticorpos contra a manose da célula hospedeira.
8. Como um ser humano pode produzir mais de 10 bilhões de anticorpos diferentes com apenas 35 mil genes diferentes?
9. Explique por que uma pessoa que se recupera de uma doença pode ter contato com outros portadores da doença sem medo de contraí-la.
10. NOMEIE Esta célula é encontrada na pele e no tecido linfoide. É um fagócito e ativa células T.

Múltipla escolha

Combine as seguintes opções para as questões 1 a 4:

   a. resistência inata.
   b. imunidade ativa adquirida naturalmente.
   c. imunidade passiva adquirida naturalmente.
   d. imunidade ativa adquirida artificialmente.
   e. imunidade passiva adquirida artificialmente.

1. O tipo de proteção oferecido pela injeção do toxoide diftérico.
2. O tipo de proteção oferecido pela injeção do soro antirrábico.
3. O tipo de proteção que resulta da recuperação de uma infecção.
4. A imunidade de um recém-nascido à febre amarela.

Combine as seguintes opções com as afirmativas nas questões 5 a 7:

   a. IgA
   b. IgD
   c. IgE
   d. IgG
   e. IgM

5. Anticorpos que protegem o feto e o recém-nascido.
6. Os primeiros anticorpos sintetizados; eficazes principalmente contra os microrganismos.
7. Anticorpos que estão ligados aos mastócitos e envolvidos nas reações alérgicas.
8. Coloque os itens a seguir na sequência correta para iniciar uma resposta de anticorpos: (1) a célula T_H reconhece a célula B; (2) a APC entra em contato com o antígeno; (3) o fragmento antigênico vai para a superfície da APC; (4) T_H reconhece o antígeno digerido e o MHC; (5) a célula B prolifera.
   a. 1, 2, 3, 4, 5
   b. 5, 4, 3, 2, 1
   c. 3, 4, 5, 1, 2
   d. 2, 3, 4, 1, 5
   e. 4, 5, 3, 1, 2
9. Um paciente com transplante de rim sofreu uma rejeição citotóxica de seu novo rim. Ordene os seguintes itens para essa rejeição: (1) ocorre apoptose; (2) a célula T $CD8^+$ torna-se CTL; (3) granzimas são liberadas; (4) MHC classe I ativa a célula T $CD8^+$; (5) perforinas são liberadas.
   a. 1, 2, 3, 4, 5
   b. 5, 4, 3, 2, 1
   c. 4, 2, 5, 3, 1
   d. 3, 4, 5, 1, 2
   e. 2, 3, 4, 1, 5
10. Pacientes com a síndrome de Chédiak-Higashi sofrem de vários tipos de câncer. Esses pacientes muito provavelmente são deficientes em qual das seguintes:
   a. Células T_{reg}.
   b. Células T_H1.
   c. Células B.
   d. Células NK.
   e. Células T_H2.

Análise

1. Injeções de CTLs removeram completamente todos os vírus da hepatite B de um camundongo infectado, contudo destruíram apenas 5% das células hepáticas infectadas. Explique como as CTLs curaram os camundongos.
2. Por que a deficiência de proteínas em uma dieta está associada com o aumento da suscetibilidade a infecções?
3. Um teste cutâneo de tuberculina positivo indica imunidade celular ao *Mycobacterium tuberculosis*. Como uma pessoa poderia adquirir essa imunidade?
4. Em sua viagem de férias à Austrália, Janet foi picada por uma cobra marinha venenosa. Ela sobreviveu porque os médicos do pronto-atendimento inocularam um antiveneno para neutralizar a toxina. O que é antiveneno? Como ele é obtido?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Uma mulher com salmonelose e risco de morte foi tratada com sucesso com anti-*Salmonella*. Por que esse tratamento funcionou enquanto os antibióticos e seu próprio sistema imune falharam?
2. Um paciente com Aids tem uma baixa contagem de células T_H. Por que esse paciente tem problemas para produzir anticorpos? Como ele produz *qualquer* anticorpo?
3. Um paciente com diarreia crônica não apresentava IgA em suas secreções, embora apresentasse um nível normal de IgA sérica. O que esse paciente era incapaz de produzir?
4. Recém-nascidos (com menos de 1 ano de idade) que contraem dengue têm maior chance de morte caso suas mães tenham tido a doença antes da gravidez. Explique por quê.

Na clínica

Como enfermeira(o) em uma clínica de vacinação, você conhece Eric, um bebê saudável que é levado até o local para a consulta dos 2 meses de idade. A mãe da criança pergunta quais vacinas serão administradas, e você explica que naquela data Eric deve receber a segunda dose da vacina contra a hepatite B, juntamente com as primeiras doses das vacinas projetadas para proteger o bebê contra rotavírus, difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo b, pneumococos e pólio.

Dica: leia sobre vacinas na página 493 e na Tabela 18.3.

18

Aplicações práticas da imunologia

Nos Capítulos 16 e 17, aprendemos os conceitos básicos sobre o sistema imune, responsável pelo reconhecimento e defesa do organismo contra micróbios exógenos, toxinas ou tecidos. Neste capítulo, discutiremos algumas ferramentas úteis que foram desenvolvidas a partir dos conhecimentos básicos sobre o sistema imune. As vacinas foram mencionadas brevemente no capítulo anterior. A fotografia mostra um componente da primeira linha de defesa, o epitélio traqueal humano, colonizado pela bactéria *Bordetella pertussis*. A importância da vacinação contra a doença causada por esse patógeno é o foco do Caso clínico deste capítulo. Neste capítulo, expandiremos a nossa discussão sobre o importante campo da imunologia, abordando não apenas as vacinas, mas também outras aplicações práticas. O diagnóstico de uma doença, por exemplo, frequentemente depende de testes que utilizam anticorpos e da especificidade do sistema imune.

Epitélio traqueal humano, colonizado pela bactéria *Bordetella pertussis*.

Vacinas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **18-1** Definir *vacina*.
- **18-2** Explicar por que a vacinação funciona.
- **18-3** Diferenciar os termos seguintes e apresentar um exemplo de cada: vacina atenuada, vacina inativada, toxoides, vacina de subunidade e vacinas conjugadas.
- **18-4** Contrastar vacinas de subunidades e vacinas de ácido nucleico.
- **18-5** Comparar e contrastar a produção de vacinas atenuadas e mortas, vacinas recombinantes e vacinas de DNA.
- **18-6** Definir *adjuvante*.
- **18-7** Explicar a importância das vacinas e discutir os riscos aceitáveis para esses imunógenos.

Muito antes da invenção das vacinas, sabia-se que as pessoas que se recuperavam de certas doenças, como a varíola, ficavam imunes a elas. Médicos chineses podem ter sido os primeiros a tentar explorar esse fenômeno para prevenir doenças quando fizeram crianças inalar crostas secas de feridas de varíola.

Em 1717, Lady Mary Montagu registrou em suas viagens à Turquia que uma "mulher idosa chega com uma *nutshell* (casca de noz) com material das melhores amostras de varíola e pergunta em qual veia gostaria que fosse injetado o veneno, injetando na veia tanto veneno quanto cabe na cabeça de sua agulha". Essa prática geralmente resultava em uma semana de enfermidade branda, e a pessoa ficava posteriormente protegida contra a varíola. Chamado de **variolação**, esse procedimento tornou-se comum na Inglaterra. Entretanto, infelizmente, algumas vezes ele resultava em um caso grave de varíola. Na Inglaterra do século XVIII, a taxa de mortalidade associada à variolação era de cerca de 1%, certamente uma melhora significativa sobre os 50% de taxa de mortalidade que se poderia esperar da varíola. Em 1840, por fim, o uso da variolação foi proibido.

O médico Edward Jenner iniciou uma série de experimentos, em 1798, nos quais deliberadamente inoculava pessoas com varíola bovina (*cowpox*), na tentativa de prevenir a varíola. A motivação para realizar esses experimentos foi derivada da observação de que os indivíduos infectados pela forma branda da doença depois não contraíam varíola. A inoculação da varíola bovina era mais segura do que a variolação e foi utilizada em todo o mundo na prevenção da varíola. Em homenagem ao trabalho de Jenner, Pasteur cunhou o termo *vacinação*.

Uma **vacina** é uma suspensão de organismos, ou frações de organismos, usada para induzir imunidade. Dois séculos mais tarde, a varíola foi erradicada mundialmente pela vacinação, assim como a peste bovina, uma doença viral de rebanhos bovinos. O sarampo, a pólio e diversas outras doenças infecciosas também são alvos da erradicação.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a etimologia (origem) da palavra *vacina*? **18-1**

Princípios e efeitos da vacinação

O desenvolvimento de vacinas com base no modelo da vacina da varíola é a aplicação mais importante da imunologia. Hoje, sabemos que as inoculações de Jenner funcionaram porque o vírus da varíola bovina, que não é um patógeno grave, está intimamente relacionado ao vírus da varíola humana. A inoculação, feita por raspagem da pele, provocava uma resposta imune primária nos receptores, ocasionando a formação de anticorpos e células de memória de vida longa. Mais tarde, quando o receptor se deparava com o vírus da varíola, as células de memória eram estimuladas, produzindo uma resposta imune secundária rápida e intensa (ver Figura 17.17, p. 486). Essa resposta mimetiza aquela obtida na recuperação da doença. Em pouco tempo, a vacina da varíola bovina foi substituída por uma vacina contendo o vírus vaccínia. O vírus vaccínia também confere imunidade à varíola, embora, estranhamente, pouco se saiba, com certeza, sobre a origem desse importante vírus. Ele é geneticamente distinto do vírus da varíola bovina e pode ser um híbrido de uma mistura acidental dos vírus da varíola bovina e da varíola humana, ou talvez tenha sido, em algum momento, a causa de uma doença já extinta, a varíola equina.

Muitas doenças comunicáveis podem ser controladas por métodos comportamentais e ambientais. Por exemplo, o saneamento apropriado pode impedir a disseminação do cólera, e o uso de preservativos pode desacelerar a disseminação de doenças sexualmente transmissíveis. Se a prevenção falhar, as doenças bacterianas geralmente podem ser tratadas com antibióticos. As doenças virais, entretanto, muitas vezes não podem ser tratadas efetivamente. Portanto, a vacinação é, na maioria das vezes, o único modo possível de controle das doenças virais. Controlar uma doença não significa necessariamente exigir que todas as pessoas sejam imunes a ela. Se a maioria da população estiver imunizada, fenômeno chamado de **imunidade coletiva** (ou imunidade de rebanho), os surtos serão limitados a casos esporádicos, pois não haverá indivíduos suscetíveis em quantidade suficiente para sustentar a disseminação de uma epidemia.

As principais vacinas utilizadas para prevenir doenças bacterianas e virais nos Estados Unidos estão listadas nas **Tabelas 18.1** e **18.2**. As recomendações para a imunização infantil contra

Caso clínico: uma pitada de prevenção

Esther Kim, bebê de 3 semanas de idade, é levada ao departamento de emergência por seus pais. Ela tem apresentado febre e tosse nos últimos 5 dias, mas agora apresenta uma tosse tão grave que ela está vomitando. O irmão de Esther, de 7 anos, Mark, também está doente, apresentando coriza e tosse branda. Os Kim não acreditavam que a doença de Esther era grave até ela começar a vomitar. O Dr. Roscelli, médico residente, admitiu a bebê Esther no hospital para testes e observação; ela é hospitalizada por 5 dias.

Qual infecção Esther contraiu? Leia mais para descobrir.

493 497 500 503 508 511

Tabela 18.1 Principais vacinas utilizadas nos Estados Unidos para a prevenção de doenças bacterianas em seres humanos

Doença(s)	Vacina	Recomendação	Reforço
Meningite tipo b (*Haemophilus influenzae*)	Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado com proteína para intensificar a eficácia	Crianças antes da idade escolar; ver Tabela 18.3	Nenhuma recomendação.
Meningite meningocócica	Polissacarídeo purificado de *Neisseria meningitidis*	Para pessoas com risco substancial de infecção; recomendada para calouros de universidade, sobretudo àqueles que vivem em dormitórios	Necessidade não estabelecida.
Pneumonia pneumocócica	Polissacarídeo purificado de sete linhagens de *Streptococcus pneumoniae*	Para adultos com certas doenças crônicas; pessoas acima de 65 anos; crianças entre 2 e 23 meses	Nenhum reforço se a primeira dose for administrada ≥ 24 meses
Tétano, difteria e coqueluche	DTaP (crianças com idade inferior a 3 anos), Tdap (crianças mais velhas e adultos), Td (reforço para tétano e coqueluche)	DTaP (2, 4, 6, 15-18 meses; 4-6 anos);* Td (adultos a cada 10 anos); Tdap (similar à Td; dose única para crianças com idades entre 11-12 anos, ou adultos); reforço a cada 10 anos	Tdap (reforço) a cada 10 anos

*Consulte detalhes em www.cdc.gov

Tabela 18.2 Principais vacinas utilizadas nos Estados Unidos para a prevenção de doenças virais em seres humanos

Doença	Vacina	Recomendação	Reforço
Catapora	Vírus atenuado	Para lactentes com idade de 12 meses	(Duração da imunidade desconhecida)
Hepatite A	Vírus inativado	Principalmente para viagens a áreas endêmicas e contatos durante surtos	Duração da proteção estimada em cerca de 10 anos
Hepatite B	Fragmentos antigênicos do vírus	Para lactentes e crianças, ver Tabela 18.3; para adultos, em particular profissionais da área da saúde, homens homossexuais, usuários de drogas injetáveis, heterossexuais com múltiplos parceiros, contatos familiares de portadores de hepatite B	Duração da proteção de pelo menos 7 anos; necessidade de reforços incerta
Herpes- zóster	Vírus atenuado	Adultos com mais de 60 anos	Nenhuma recomendação
Papilomavírus humano	Fragmentos antigênicos do vírus	Meninos e meninas com idades entre 11 a 12 anos	Duração de pelo menos 5 anos
Gripe (*influenza*)	Vacina injetada, vírus inativado (a vacina administrada por via nasal contendo vírus atenuado atualmente encontra-se disponível para alguns grupos)	Para pessoas com doenças crônicas, inclusive crianças com mais de 6 meses. Adultos com mais de 65 anos. Crianças saudáveis com idade entre 6 e 23 meses (devido ao maior risco de fatores relacionados à hospitalização). Profissionais da área da saúde e outras pessoas em contato com grupos de alto risco. Pessoas saudáveis com idade entre 5 e 49 anos podem receber vacina a intranasal	Anual
Sarampo	Vírus atenuado	Para lactentes com idade de 15 meses	Adultos caso sejam expostos durante um surto
Caxumba	Vírus atenuado	Para lactentes com idade de 15 meses	Adultos caso sejam expostos durante um surto
Poliomielite	Vírus morto	Para crianças, ver Tabela 18.3; para adultos, de acordo com o risco de exposição	(Duração da imunidade desconhecida)
Raiva	Vírus morto	Para biólogos de campo em contato com a vida selvagem em áreas endêmicas; para veterinários; pessoas expostas ao vírus da raiva após mordedura	A cada 2 anos
Rotavírus	Rota Teq, rotavírus modificados; vacina Rotarix, linhagem atenuada	Oral, para lactentes com até 8 meses de idade	Nenhuma recomendação
Rubéola	Vírus atenuado	Para lactentes com 15 meses de idade; para mulheres em idade fértil que não estejam grávidas	Adultos caso sejam expostos durante um surto
Varíola	Vírus vaccínia vivo	Para certas pessoas ligadas ao serviço militar e profissionais da área da saúde	Duração da proteção estimada em cerca de 3 a 5 anos

Tabela 18.3 **Programa de imunização infantil recomendado para crianças com idades entre 0 a 12 anos - Estados Unidos, 2014 (CDC)**

Vacina ▼	Nascimento	1 mês	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	19 a 23 meses	2 a 3 anos	4 a 6 anos	11 a 12 anos
Hepatite B	HepB	HepB			HepB							
Rotavírus			Rv	Rv	Rv							
Difteria, tétano, coqueluche			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP				DTaP	
***Haemophilus influenzae* tipo b**			Hib	Hib	Hib	Hib						
Pneumocócica*			PCV	PCV	PCV	PCV				PPSV		
Poliovírus inativado (IPV)			IPV	IPV		IPV					IPV	
Gripe (*influenza*)					*Influenza* (anualmente)							
Sarampo, caxumba, rubéola (MMR)						MMR					MMR	
Catapora						Catapora					Catapora	
Hepatite A†						HepA (2 doses)						
Meningocócica‡										MCV		
Papilomavírus humano§												HPV

Nota: as vacinas estão listadas com base nas idades normalmente recomendadas. As barras sombreadas indicam a faixa etária recomendada para a imunização. Para aquelas crianças que iniciaram mais tardiamente, um programa de atualização deve ser consultado. Informações adicionais podem ser encontradas em www.cdc.gov.
* PCV, vacina pneumocócica conjugada (do inglês, *pneumococcal conjugate vaccine*); PPSV, vacina pneumocócica polissacarídica (do inglês, *pneumococcal polysaccharide vaccine*).
† As duas doses devem ser aplicadas com pelo menos seis meses de intervalo entre elas.
‡ Vacina meningocócica conjugada (MCV4, de *meningococcal conjugate vaccine*) para crianças de 2 a 10 anos com o sistema imune comprometido e outras situações de alto risco.
§ Três doses ao longo de um período de 6 meses entre as idades de 11 e 12 anos.

algumas dessas doenças são fornecidas na **Tabela 18.3**. Viajantes norte-americanos que possam de alguma maneira ser expostos ao cólera, à febre amarela ou a outras doenças não endêmicas nos Estados Unidos podem obter recomendações atualizadas sobre a imunização pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (U.S. Public Health Service) e pelas agências de saúde pública locais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A vacinação geralmente consiste no único método viável de controle da maioria das doenças virais; por quê? **18-2**

Tipos de vacinas e suas características

Existem diversos tipos básicos de vacinas. Algumas das vacinas mais modernas tiram vantagem do conhecimento e das tecnologias desenvolvidos nos últimos anos.

Vacinas vivas atenuadas

O enfraquecimento deliberado, chamado de *atenuação*, pode conduzir à produção de **vacinas vivas atenuadas**. Quando começou a se utilizar a prática do uso das culturas de células para a produção de vírus, percebeu-se que o cultivo de células por um longo período era, em si, uma maneira de atenuar vírus patogênicos. Essa descoberta expandiu o número de doenças passíveis de prevenção, sobretudo para seres humanos.

As vacinas vivas mimetizam fielmente uma infecção real. À medida que o patógeno se multiplica no interior das células do hospedeiro, a imunidade celular, bem como a humoral, geralmente são induzidas. A imunidade vitalícia, em especial no caso dos vírus, costuma ser alcançada sem imunizações de reforço, e uma taxa de 95% de eficácia não é incomum. Essa eficácia de longa duração ocorre provavelmente porque os vírus atenuados se replicam no organismo, aumentando a dose original e agindo como uma série de imunizações secundárias (reforços).

Vacinas mortas inativadas

As **vacinas mortas inativadas** utilizam micróbios mortos geralmente pela formalina ou pelo fenol. As vacinas de vírus inativados utilizadas em seres humanos incluem a da raiva, gripe (*influenza*) (**Figura 18.1**) e pólio (a vacina Salk). De modo geral,

Figura 18.1 Os vírus *influenza* são cultivados em ovos embrionados. (Ver Figura 13.7, p. 367.) Os vírus serão inativados para produzir uma vacina.

P Esse método de cultivo de vírus poderia ser um problema para pessoas que são alérgicas a ovo?

essas vacinas são consideradas mais seguras do que as vacinas vivas. As vacinas de bactérias inativadas incluem aquelas contra a pneumonia pneumocócica e cólera. Comparadas às vacinas vivas atenuadas, as vacinas inativadas geralmente requerem doses repetidas de reforço. Elas também induzem principalmente uma imunidade humoral de anticorpos, o que as torna menos efetivas do que as vacinas atenuadas na indução de uma imunidade celular. Diversas vacinas inativadas que vêm sendo utilizadas há alguns anos estão sendo substituídas por tipos novos e mais eficazes; exemplos incluem as vacinas contra coqueluche (tosse comprida) e febre tifoide.

Vacinas de subunidades

As **vacinas de subunidades** utilizam apenas fragmentos antigênicos de um microrganismo que melhor estimulam uma resposta imune. Isso evita os perigos associados ao uso de organismos patogênicos vivos ou mortos. As vacinas de subunidades que são produzidas por técnicas de engenharia genética – ou seja, outros micróbios são programados para produzir a fração antigênica de interesse – são chamadas de **vacinas recombinantes**. Por exemplo, a vacina contra o vírus da hepatite B consiste em uma porção da proteína do capsídeo viral que é produzida por uma levedura geneticamente modificada (ver Capítulo 8).

As **vacinas de partículas semelhantes a vírus** (**VLP**, de *virus-like particle*) assemelham-se a vírus intactos, mas não apresentam nenhum material genético viral. A vacina contra o vírus da hepatite B é um exemplo – ela consiste em uma porção da proteína do capsídeo do vírus que é produzida por uma levedura geneticamente modificada. As vacinas contra o papilomavírus humano (HPV, de *human papillomavirus*), responsável por muitos tipos de câncer cervical e verrugas genitais, também são vacinas de VLP.

Os **toxoides**, que são toxinas inativadas, são vacinas dirigidas contra as toxinas produzidas por um patógeno. Por muito tempo, os toxoides do tétano e da difteria têm sido parte do programa padrão de imunização infantil. O indivíduo necessita de uma série de imunizações para adquirir imunidade completa, seguida por reforços a cada 10 anos. Muitos adultos mais idosos não receberam reforços; muito provavelmente, esses adultos têm baixos níveis de proteção. Antes de os antibióticos se tornarem disponíveis para o tratamento da difteria, a doença era tratada com **antitoxinas**, isto é, soro contendo anticorpos contra a toxina. O tétano é uma doença para o qual esse tratamento ainda é utilizado. Ele fornece proteção contra a toxina tetânica quando existe risco de desenvolvimento da doença e quando o paciente não seguiu um programa de vacinação adequado.

Alguns patógenos, em particular o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), são virulentos, principalmente devido à sua cápsula polissacarídica, que os torna resistentes à fagocitose. A vacina utilizada contra a pneumonia pneumocócica tem como alvo essa cápsula. A vacina contra *Neisseria meningitidis* utiliza um mecanismo similar.

Vacinas conjugadas

As **vacinas conjugadas** foram desenvolvidas nos últimos anos para resolver o problema da resposta imune reduzida de crianças a vacinas com base em cápsulas polissacarídicas. Os polissacarídeos são antígenos T-independentes, e o sistema imune infantil não responde muito bem a esses antígenos até os 15 a 24 meses de idade (ver Figura 17.7, p. 477). Os polissacarídeos são combinados a proteínas, como o toxoide diftérico ou tetânico; essa abordagem permitiu a produção da vacina bem-sucedida contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), que fornece proteção significativa até mesmo aos 2 meses.

Vacinas de ácido nucleico (DNA)

As **vacinas de ácido nucleico**, geralmente chamadas de *vacinas de DNA*, estão entre os imunógenos mais modernos e promissores. Experimentos com animais mostram que plasmídeos de DNA "nu" injetados via intramuscular resultam na produção do antígeno proteico codificado no DNA. A injeção pode ser feita por agulha convencional ou, de modo mais eficaz, pelo método de "pistola gênica" ("*gene gun*"), descrito no Capítulo 9, página 245, e na Figura 9.6, que libera a vacina em muitos núcleos celulares da pele. Os antígenos proteicos são transportados à medula óssea vermelha e estimulam tanto a imunidade humoral quanto a imunidade celular. Esses antígenos também tendem a ser expressos por tempos prolongados, com uma boa memória imunológica. Entretanto, as vacinas com base nas cápsulas polissacarídicas de bactérias não podem ser produzidas por esse método.

Duas vacinas de DNA animais foram aprovadas: uma que protege os cavalos do vírus do Oeste do Nilo, e outra que protege os salmões criados em cativeiro de uma grave doença viral. Ensaios clínicos em seres humanos estão em andamento com testes de vacinas de DNA para diferentes doenças; há a expectativa de que a imunização humana com algumas dessas vacinas ocorra nos próximos anos. Essas vacinas apresentariam vantagens específicas para as regiões menos desenvolvidas do mundo. A "pistola gênica" eliminaria a necessidade de um grande fornecimento de seringas e agulhas, e essas vacinas não necessitariam de refrigeração. Os processos de fabricação dessas vacinas são muito semelhantes aos utilizados para a fabricação de vacinas contra diferentes doenças, o que deve minimizar os custos.

Caso clínico

O Dr. Roscelli examina Esther durante todos os dias de sua estadia no hospital. Em nenhum momento ele utiliza uma máscara para proteção facial. O Dr. Roscelli não suspeita de coqueluche (tosse comprida) até que o médico atendente sugere que seja realizada uma coleta de material (swab) da garganta de Esther e solicita um teste de PCR para a detecção da bactéria em questão. Apresentando resultados fidedignos, o swab da garganta de Esther é positivo para o DNA da bactéria *Bordetella pertussis*.

Por que você acredita que o Dr. Roscelli não suspeitou de coqueluche quando Esther foi admitida no pronto-atendimento?

493 497 500 503 508 511

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A experiência tem mostrado que as vacinas atenuadas tendem a ser mais eficazes que as vacinas inativadas. Por quê? **18-3**
- Qual vacina provavelmente seja a mais útil para prevenir uma doença causada por uma bactéria encapsulada, como o pneumococo: vacina de subunidades ou vacina de ácido nucleico? **18-4**

O desenvolvimento de novas vacinas

Uma vacina efetiva é o método mais desejável para o controle de doenças. Ela impede o desenvolvimento definitivo de uma doença em particular em um indivíduo e geralmente é o método mais econômico. Isso é especialmente importante nos países em desenvolvimento.

Embora o interesse no desenvolvimento de vacinas tenha diminuído com o aparecimento dos antibióticos, ele se intensificou nos últimos anos. O medo de processos contribuiu para diminuir o desenvolvimento de novas vacinas nos Estados Unidos. Entretanto, a aprovação do Ato Nacional da Injúria de Vacina Infantil, em 1986, que limita a responsabilidade dos fabricantes de vacinas, ajudou a reverter essa tendência. Mesmo assim, para as empresas farmacêuticas, os fármacos mais lucrativos são aqueles que devem ser tomados diariamente por longos períodos de tempo, por exemplo, os medicamentos para diabetes ou para pressão alta. Em contrapartida, uma vacina que é administrada apenas algumas vezes ou até mesmo em dose única ao longo da vida de um indivíduo é pouco atrativa, uma vez que o lucro potencial é menor.

Do ponto de vista histórico, as vacinas geralmente só podiam ser desenvolvidas pela multiplicação do patógeno em animais, até a obtenção de quantidades utilizáveis; por exemplo, o vírus vaccínia, utilizado na imunização contra a varíola, foi cultivado no ventre raspado de bezerros. Infelizmente, muitos vírus que provocam doenças em seres humanos são incapazes de se multiplicar em animais. A introdução das vacinas contra a pólio, sarampo, caxumba e várias outras doenças virais só foi possível após o desenvolvimento das técnicas de cultura de células. As culturas de células oriundas de fontes humanas ou, com mais frequência, de animais intimamente relacionados aos seres humanos, como os macacos, permitiram a multiplicação desses vírus em larga escala. Um estágio animal conveniente para a multiplicação de muitos vírus é o embrião de galinha (ver Figura 13.7, p. 367). Vírus para diversas vacinas (p. ex., a da gripe) são multiplicados dessa forma (ver Figura 18.1). Interessantemente, a primeira vacina contra o vírus da hepatite B utilizou antígenos virais extraídos do sangue de seres humanos cronicamente infectados, pois não havia outra fonte disponível.

As vacinas recombinantes e de DNA não precisam de uma célula viva ou de um animal hospedeiro para o crescimento do micróbio vacinal. Isso evita um dos grandes problemas relacionados a determinados vírus que até o presente momento não se multiplicam bem em culturas de células – como o da hepatite B, por exemplo.

As plantas também são uma fonte em potencial para as vacinas. Já existem ensaios clínicos em seres humanos sendo conduzidos com batatas geneticamente modificadas para produzir proteínas antigênicas oriundas de determinadas bactérias patogênicas e vírus. É mais provável, entretanto, que as plantas com esse propósito não sejam usadas diretamente como alimento, mas como sistema de produção para doses de proteínas antigênicas administradas oralmente como comprimidos. O tabaco é o principal candidato para essa finalidade, pois é improvável que essa planta contamine a cadeia alimentar.

As vacinas orais são favorecidas por muitas razões que vão além da eliminação da necessidade de injeções. Elas seriam eficazes principalmente em proteger contra as doenças causadas por patógenos que invadem o organismo pelas membranas mucosas. Exemplos de vacinas orais atuais incluem aquelas contra pólio, rotavírus, adenovírus e cólera. Vacinas orais para tuberculose, *C. difficile* e gripe (*influenza*) estão sendo desenvolvidas. Para a gripe, existe também uma vacina em *spray* intranasal que permite que algumas pessoas evitem as injeções.

A chamada idade de ouro da imunologia ocorreu de 1870 a 1910, quando grande parte dos elementos básicos da imunologia foi descoberta, e várias vacinas importantes foram desenvolvidas. Em breve, uma nova idade de ouro pode estar se iniciando, na qual novas tecnologias serão utilizadas contra doenças infecciosas emergentes e problemas originados da redução da eficácia dos antibióticos. É notável que ainda não existam vacinas para os seres humanos contra as clamídias, os fungos, os protozoários ou os helmintos. Além disso, as vacinas para algumas doenças, como o cólera e a tuberculose, não são seguramente protetoras. Hoje, vacinas para muitas doenças estão em fase de desenvolvimento, abrangendo desde doenças fatais proeminentes, como a Aids e a malária, a distúrbios comuns, como as dores de ouvido. No entanto, nós provavelmente descobriremos que as vacinas simples já foram produzidas.

As doenças infecciosas não são os únicos alvos possíveis das vacinas. Pesquisadores estão investigando o potencial das vacinas para o tratamento e a prevenção do vício à cocaína, da doença de Alzheimer, do câncer e, até mesmo, para a contracepção.

A maioria das vacinas modernas atua induzindo a produção de anticorpos humorais. Existe uma carência de vacinas capazes de conferir imunidade baseada em células T, que seria especialmente útil contra a tuberculose, o HIV e o câncer. A variabilidade antigênica também permanece um problema; por exemplo, o vírus *influenza* altera suas características a cada ano e, assim, requer uma nova vacina anualmente. Como uma questão prática, se o antígeno muda mais rápido do que uma vez ao ano –

FOCO CLÍNICO

Um problema de saúde mundial

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os cientistas de saúde pública se perguntam quando tentam reduzir a ocorrência das doenças. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. Maria, adolescente de 17 anos, retornou para a sua casa, nos Estados Unidos, após uma viagem a Roma com membros da igreja. Logo depois, ela desenvolveu febre e pequenas manchas avermelhadas com centro branco-azulado no interior da boca (**Figura A**). Dois dias depois, ela desenvolveu um exantema em sua face que, em seguida, disseminou-se para o seu tronco e extremidades. Em seguida, Joanie, de 2 anos, garotinha da igreja de Maria, desenvolveu febre e foi diagnosticada com pneumonia. Ao todo, 34 pessoas da igreja de Maria desenvolveram um exantema maculopapular, febre (≥ 38°C) e ao menos um dos seguintes sintomas: tosse, conjuntive ou sintomas similares a um resfriado.

   Qual foi a doença? (*Dica*: ver Doenças em foco 21.1, p. 584.)

2. O diagnóstico de sarampo foi confirmado com testes de anticorpos IgM contra o sarampo. Essa é uma doença viral altamente contagiosa que pode causar pneumonia, diarreia, encefalite e morte.

   Como Maria contraiu sarampo?

3. Maria viajou para a Itália por 2 semanas com o seu grupo da igreja. Ela e outras pessoas infectadas não foram vacinadas contra o sarampo.

   Por que mais pessoas não contraíram o sarampo?

4. Em 1920, antes do desenvolvimento da vacina contra o sarampo, aproximadamente 500 mil casos da doença foram relatados, com mais de 7.500 mortes, nos Estados Unidos. Em 2013, apenas 184 casos de sarampo foram relatados nos Estados Unidos (**Figura B**). Contudo, a doença ainda ocorre em muitos países (**Figura C**). Mundialmente, foram notificados 20 milhões de casos em 2012, que resultaram em 330 mortes a cada dia.

   O que aconteceria se fosse interrompida a vacinação contra o sarampo?

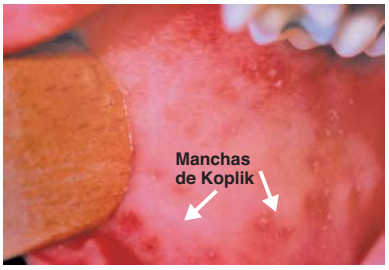


Figura A **Manchas de Koplik nas bochechas.**

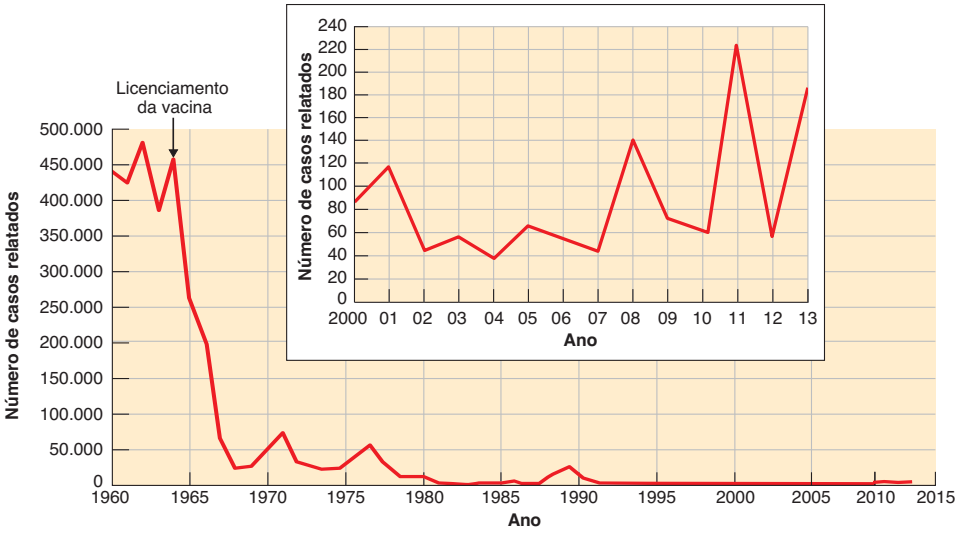


Figura B **Número de casos de sarampo relatados nos Estados Unidos, 1960 a 2013 (CDC, 2014).**

o HIV, por exemplo, altera a sua estrutura antigênica diariamente – ele não pode ser controlado por meio das vacinas convencionais. Hoje, os programas de computador nos permitem pesquisar sobre a estrutura genômica do antígeno em busca de antígenos protetores. Essa "vacinologia reversa" está se tornando uma ferramenta essencial no desenvolvimento de vacinas.

Tecnologias vacinais

Hoje, em muitos casos, sobretudo nas regiões menos desenvolvidas, uma equipe pouco treinada realiza a vacinação de um grande número de pessoas. Essa carência de treinamento e recursos representa um problema em relação às vacinas injetáveis: as doses únicas podem ser dispendiosas e a esterilização das agulhas reutilizáveis pode ser incerta. Dessa forma, outros métodos de administração de vacinas estão sendo explorados. Um método alternativo que está sob desenvolvimento é um adesivo cutâneo (*Nanopatch*) que administra uma formulação liofilizada de uma vacina. O tecido cutâneo contém uma grande quantidade de células apresentadoras de antígenos – mais do que o tecido muscular alcançado pelas agulhas convencionais. Outra vantagem é que as vacinas liofilizadas, como o adesivo cutâneo, não precisam de refrigeração. Isso é especialmente importante; a Organização Mundial da Saúde estima que metade das vacinas utilizadas na África seja ineficaz devido à refrigeração inadequada dos frascos de vacinas injetáveis.

5. Se não existissem as vacinas, existiriam muito mais casos da doença. Além de mais doença, haveria sequelas graves e mais mortes. Algumas doenças que podem ser prevenidas pelas vacinas ainda são muito prevalentes em determinadas partes do mundo. Sem qualquer intenção, como aconteceu nesse caso, os viajantes podem levar essas doenças ao seu país de origem. Se as pessoas não fossem protegidas pelas vacinações, essas doenças poderiam se espalhar rapidamente na população, causando uma epidemia.

A Iniciativa Sarampo é uma parceria – conduzida pela Cruz Vermelha Americana, Fundação das Nações Unidas, UNICEF, pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos e pela Organização Mundial da Saúde – comprometida em reduzir as mortes por sarampo em todo o mundo. A Iniciativa Sarampo tem proporcionado a vacinação de aproximadamente 1 bilhão de crianças em mais de 50 países. Em 2000, o sarampo causou cerca de 757 mil mortes, a maioria de crianças com menos de 5 anos. Em 2011, as mortes por sarampo foram reduzidas para 158 mil pessoas em todo o mundo.

Fonte: adaptado de *MMWR* 62(36): 741-743; 13 de setembro, 2013.

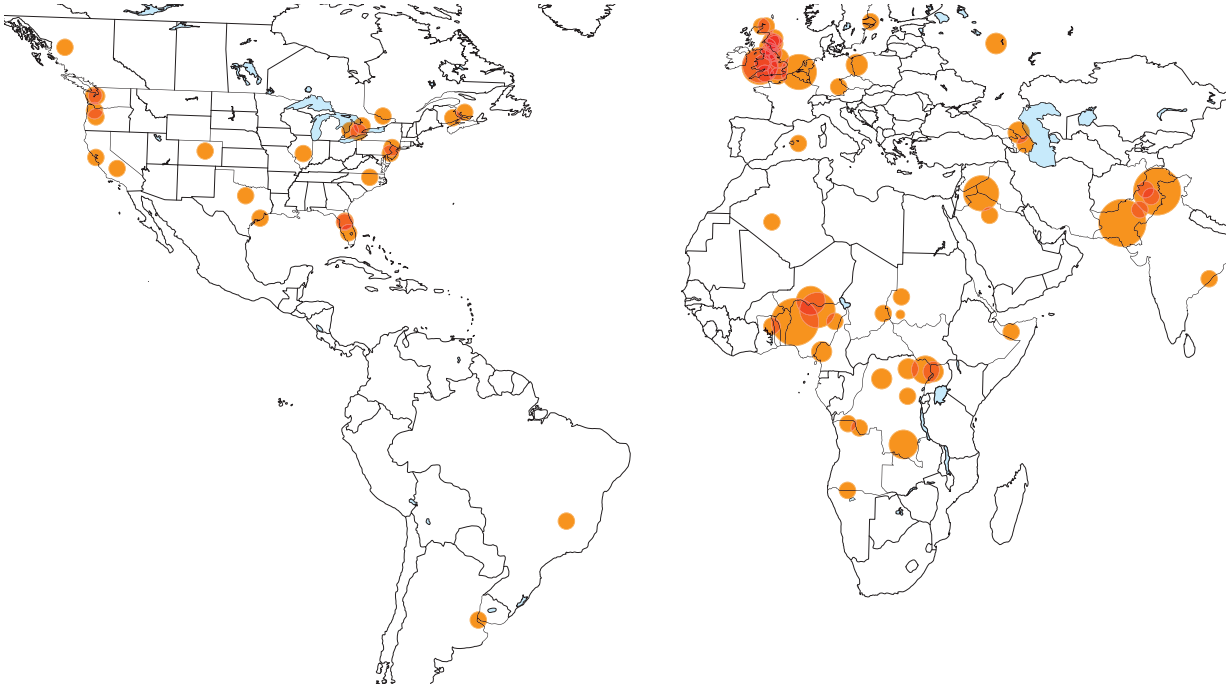


Figura C Surtos de sarampo em 2013.

Mesmo nos países desenvolvidos é desejável o desenvolvimento adicional de múltiplas combinações de vacinas, tendo em vista o grande número de doses requerido pelos lactentes e pelas crianças. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) (órgão norte-americano que controla a aprovação e o uso de alimentos e medicamentos) aprovou recentemente uma nova vacina combinada para coqueluche, difteria, tétano, pólio e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Adjuvantes

Os primórdios da produção de vacinas comerciais enfrentaram problemas ocasionais relacionados à contaminação. Inesperadamente, após a eliminação da contaminação, descobriu-se que as vacinas purificadas eram, muitas vezes, menos efetivas. Esse fato levou à realização de alguns experimentos projetados para se determinar se um aditivo químico poderia aumentar a eficiência desses imunógenos. Uma variedade de substâncias (algumas bizarras, como a tapioca) foi testada para essa finalidade. Isso possibilitou a descoberta de que certos sais de alumínio poderiam aumentar a eficiência de uma vacina. Agrupados de modo geral sob o termo *alúmen*, esses sais de alumínio, chamados de **adjuvantes**, são combinados a muitas vacinas. Até o presente momento, o alúmen é o único adjuvante aprovado para uso humano nos Estados Unidos. (A razão para isso é que os Estados Unidos são considerados "mais litigiosos", de acordo com uma escola de

pensamento.) Outros adjuvantes, como o MF59 (uma emulsão de óleo e água) são usados na Europa e em outros lugares. Alguns adjuvantes são aprovados apenas para o uso em animais. O mecanismo exato pelo qual os adjuvantes atuam não é conhecido em detalhes, mas sabe-se que eles intensificam a resposta imune inata, principalmente a ativação dos receptores semelhante ao Toll.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Em qual tipo de vacina se encaixa o vírus do sarampo vivo: inativada, atenuada, recombinante ou de DNA? **18-5**
- Qual a importância de um *adjuvante*? **18-6**

Caso clínico

A vacinação tem obtido um sucesso tão grande na redução das infecções infantis que muitos médicos mais jovens nunca viram de perto um caso de coqueluche. Nove dias após a exposição inicial à doença de Esther, o Dr. Roscelli apresenta coriza e, 4 dias depois, tosse. O Dr. Roscelli supõe ter contraído um resfriado e recusa a profilaxia recomendada com eritromicina. Uma investigação mais detalhada identifica outros sete casos de coqueluche em profissionais da saúde (um terapeuta respiratório, um técnico radiológico e cinco estudantes de enfermagem), e todos trabalham no departamento de emergência, mas não na pediatria.

Como o Dr. Roscelli e os outros sete profissionais da saúde contraíram a infecção?

493 497 500 503 508 511

Segurança das vacinas

Estudamos como a variolação, a primeira tentativa de oferecer imunidade contra a varíola, algumas vezes *causava* a doença, ao passo que a intenção era preveni-la. Naquele momento, entretanto, considerava-se que valia a pena correr o risco. Questões de segurança ainda emergem nos dias atuais. Por exemplo, a vacina oral contra a pólio, em raras ocasiões, pode causar a doença. Em 1999, uma vacina para prevenir a diarreia infantil causada por rotavírus foi retirada do mercado porque vários recipientes vacinados desenvolveram uma obstrução intestinal com risco de morte. Contudo, a reação pública a esses riscos mudou; a maioria dos pais nunca viu um caso de pólio ou sarampo e, portanto, tende a considerar o risco de um efeito adverso da vacina mais preocupante do que o risco de contrair a própria doença em si. Além disso, relatórios ou boatos de possíveis efeitos nocivos frequentemente induzem as pessoas a evitar o uso de determinadas vacinas para elas ou para seus filhos. Em particular, uma possível conexão entre a vacina MMR e o autismo recebeu ampla publicidade. A revista que inicialmente publicou o estudo que acendeu essa polêmica depois se retratou, e o cientista chefe que conduziu a pesquisa, posteriormente, perdeu a sua licença médica sob as acusações de fraude. Contudo, como o autismo é uma condição de desenvolvimento mal compreendida, normalmente diagnosticada entre os 18 a 30 meses de idade, período em que os programas de imunização estão em fase de conclusão, algumas pessoas tentaram fazer uma conexão de causa e efeito. Na comunidade médica, entretanto, muitos especialistas concordam que o autismo é um distúrbio que apresenta um grande componente genético e que se inicia antes do nascimento. Pesquisas científicas consideráveis mostram que não há evidências que sustentem uma conexão entre as vacinas infantis comuns e o autismo ou qualquer outra enfermidade. Alguns especialistas até mesmo recomendam a reintrodução da vacina contra o rotavírus, que foi retirada do mercado nos Estados Unidos, sustentando que seria bem justificado o risco *versus* o benefício em grande parte dos países subdesenvolvidos. Nenhuma vacina será perfeitamente segura ou efetiva – aliás, nem qualquer antibiótico ou a maioria dos outros fármacos. Todavia, as vacinas ainda representam a forma mais segura e eficaz de prevenção de doenças infecciosas em crianças.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a vacina oral contra a pólio (Sabin) pode, algumas vezes, causar a doença, mas a vacina injetada (Salk) não? **18-7**

Imunodiagnóstico

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **18-8** Diferenciar sensibilidade de especificidade em um teste diagnóstico.
- **18-9** Definir *anticorpos monoclonais* e identificar as suas vantagens em relação à produção convencional de anticorpos.
- **18-10** Explicar como as reações de precipitação e os testes de imunodifusão funcionam.
- **18-11** Diferenciar os testes de aglutinação direta e indireta.
- **18-12** Diferenciar aglutinação e testes de precipitação.
- **18-13** Definir *hemaglutinação*.
- **18-14** Explicar como funciona um teste de neutralização.
- **18-15** Diferenciar precipitação e testes de neutralização.
- **18-16** Explicar as bases para o teste de fixação do complemento.
- **18-17** Comparar e contrastar os testes de anticorpos fluorescentes diretos e indiretos.
- **18-18** Explicar como funcionam os testes de ELISA direto e indireto.
- **18-19** Explicar como funciona o *Western blotting*.
- **18-20** Explicar a importância dos anticorpos monoclonais.

Ao longo da maior parte da história, o diagnóstico de uma doença era feito essencialmente pela observação dos sinais e sintomas do paciente. Os registros de médicos da época medieval e da antiguidade contêm descrições de muitas doenças que são reconhecíveis nos dias atuais. A sensibilidade e a especificidade são elementos essenciais dos testes diagnósticos. **Sensibilidade** é a probabilidade de que o teste será reativo se a amostra for verdadeiramente positiva. **Especificidade** é a probabilidade de que um teste positivo *não* será reativo se a amostra for verdadeiramente negativa.

Testes diagnósticos com base imunológica

O conhecimento sobre a alta especificidade do sistema imune logo sugeriu que essa especificidade poderia ser usada no diagnóstico de doenças. Na realidade, uma observação aciden-

tal resultou em um dos primeiros testes diagnósticos para uma doença infecciosa. Há mais de 100 anos, Robert Koch estava tentando desenvolver uma vacina contra a tuberculose. Ele observou que quando cobaias com a doença recebiam uma suspensão injetável de *Mycobacterium tuberculosis*, o sítio da inoculação tornava-se avermelhado e ligeiramente edemaciado um ou dois dias depois. Esse sintoma é reconhecido como resultado positivo para o teste de tuberculina, amplamente utilizado hoje (ver Figura 24.9, p. 687) – muitas faculdades e universidades exigem o teste como requisito para o processo de admissão. Koch, obviamente, não tinha ideia do mecanismo de imunidade celular que resultava nesse fenômeno, nem sabia da existência dos anticorpos.

A imunologia tem nos fornecido muitas outras ferramentas diagnósticas de valor inestimável, a maioria baseada em interações entre anticorpos humorais e antígenos. Um anticorpo conhecido pode ser usado para identificar um patógeno *desconhecido* (antígeno) por sua reação com ele. Essa reação pode ser revertida, e um patógeno *conhecido* pode ser utilizado, por exemplo, para se determinar a presença de um anticorpo desconhecido no sangue de um indivíduo – o que determinaria se ele ou ela tem imunidade contra o patógeno. Um problema que deve ser superado nos testes diagnósticos realizados com base em anticorpos é que os anticorpos não podem ser vistos diretamente. Mesmo em ampliações bem acima de 100.000×, eles aparecem apenas como partículas indistinguíveis e indefinidas (ver Figura 17.4c, p. 473). Portanto, a presença desses anticorpos precisa ser estabelecida indiretamente. Descreveremos várias soluções engenhosas para esse problema.

Outros problemas precisaram ser superados, como o fato de os anticorpos produzidos em um animal misturarem-se a vários outros anticorpos produzidos naquele animal e as quantidades de qualquer anticorpo em particular serem, por isso, significativamente limitadas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que propriedade do sistema imune sugeriu o seu uso como um auxílio para o diagnóstico de uma doença: especificidade ou sensibilidade? **18-8**

Anticorpos monoclonais

Logo que foi determinado que os anticorpos são produzidos pelas células B, entendeu-se que essas células são uma fonte em potencial para um único tipo de anticorpo. Se uma célula B que produz um único tipo de anticorpo pudesse ser isolada e cultivada, ela seria capaz de produzir o anticorpo desejado em quantidades quase ilimitadas e sem contaminação com outros anticorpos. Infelizmente, uma célula B reproduz-se apenas poucas vezes sob condições normais de cultivo celular. Esse problema foi, em grande parte, resolvido por meio da exploração do potencial das células B tumorais produtoras de anticorpos em cultura.

Essas células B tumorais, conhecidas como *mielomas,* podem ser isoladas e propagadas indefinidamente em cultivo celular. A combinação de uma célula B tumoral "imortal" com uma célula B normal produtora de anticorpos gera um **hibridoma**.

Quando um hibridoma é crescido em cultura, suas células geneticamente idênticas continuam a produzir indefinidamente o tipo de anticorpo característico da célula B ancestral, gerando quantidades imensas de moléculas de anticorpo idênticas. Como todas essas moléculas de anticorpo são produzidas por um único clone de hibridoma, elas são chamadas de **anticorpos monoclonais**, ou **Mabs** (do inglês, *monoclonal antibodies*) (**Figura 18.2**).

Os anticorpos monoclonais são uniformes, altamente específicos e podem ser produzidos em grandes quantidades. Devido a essas qualidades, os Mabs assumiram enorme importância como ferramentas diagnósticas. Por exemplo, *kits* comerciais usam os Mabs para reconhecer vários patógenos bacterianos, e testes sem prescrição para gravidez usam Mabs para indicar a presença de um hormônio excretado somente na urina de uma mulher grávida (ver Figura 18.13, p. 510).

Os anticorpos monoclonais tornaram-se uma classe de fármacos clinicamente importante e frequentemente utilizada. Atualmente, mais de 25 Mabs foram aprovados para uso como terapia humana, entre eles, tratamentos para a esclerose múltipla, doença de Crohn, psoríase, câncer, asma e artrite. Hoje, existem muitos Mabs sendo desenvolvidos em todo o mundo para uma ampla variedade de doenças e condições.

Os mecanismos da ação terapêutica dos Mabs variam. Determinadas doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide, requerem a ação do fator de necrose tumoral (TNF; ver p. 453). Os Mabs que neutralizam o TNF bloqueiam a progressão da doença. Um desses Mab é o infliximab (Remicade). Outros Mabs bloqueiam um sítio de ligação ao receptor; um exemplo é o omalizumab (Xolair). Esse fármaco trata a asma alérgica, impedindo a ligação de IgE aos mastócitos e basófilos (ver Figura 19.1, p. 517). O Mab rituximab (Rituxan) é utilizado no tratamento de doenças inflamatórias nos casos em que o tratamento com Mabs que bloqueiam o TNF não foi bem-sucedido. Essa classe de Mab se liga às células contendo antígenos, depletando o seu suprimento e bloqueando, assim, a progressão da doença.

O uso terapêutico de Mabs era limitado, pois antigamente esses anticorpos eram produzidos apenas por células de camundongo (murinas). O sistema imune de alguns pacientes reagia contra as proteínas exógenas do camundongo, o que levava ao aparecimento de exantemas, edemas e até mesmo eventual falha dos rins, além da destruição dos Mabs.

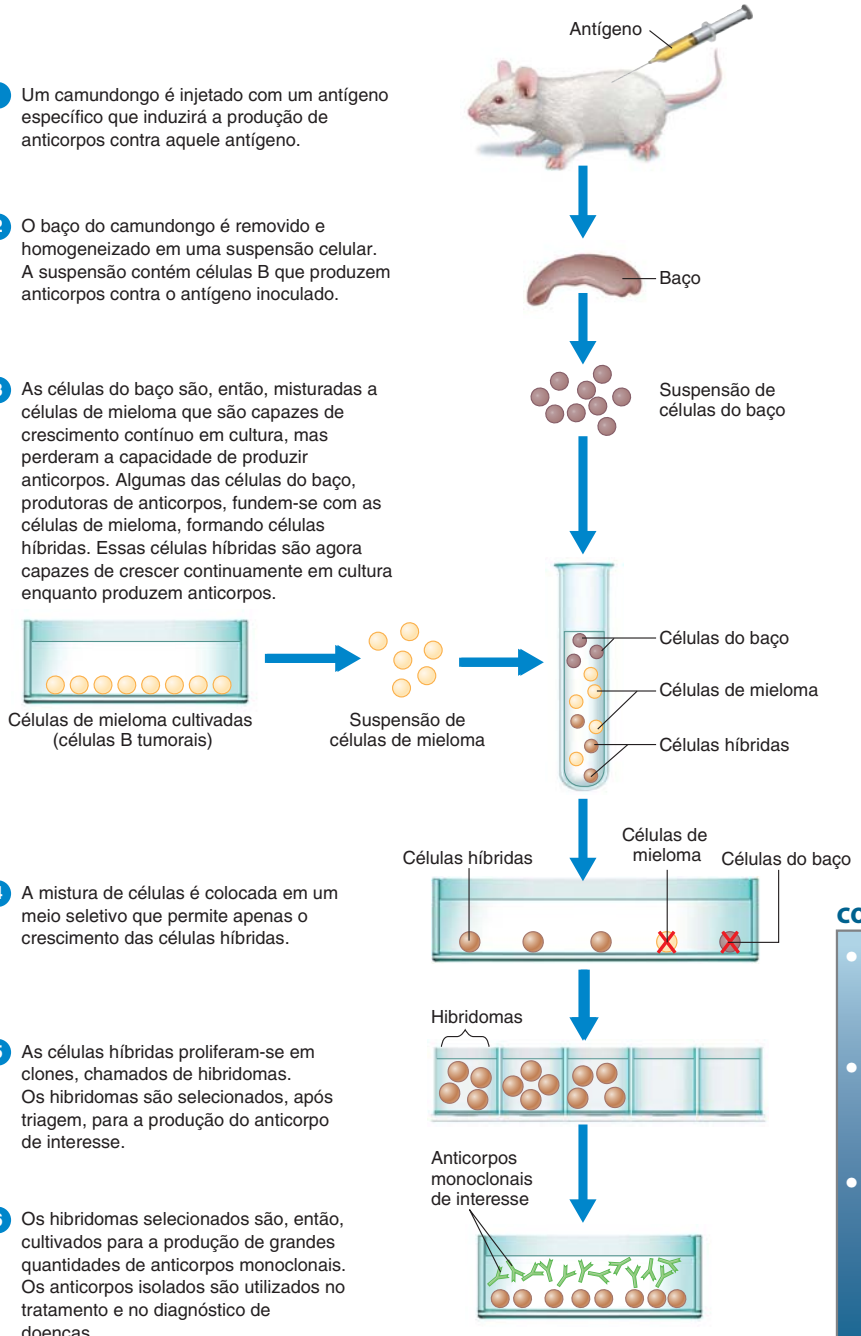
Reconhecendo esses problemas, os pesquisadores estão desenvolvendo novas gerações de Mabs que tenham menos probabilidade de causar efeitos colaterais devido a sua "estranheza". Basicamente, quanto mais humano for o anticorpo, mais bem-sucedido ele deve ser. Os pesquisadores têm explorado várias abordagens.

Os **Anticorpos monoclonais quiméricos** usam camundongos geneticamente modificados para produzir uma molécula híbrida humano-camundongo. (Uma *quimera* consiste em um animal ou tecido constituído de elementos derivados de indivíduos geneticamente distintos, neste caso, um ser humano e um camundongo. O termo é oriundo do monstro mitológico que apresentava cabeça de leão, corpo de cabra e cauda de serpente.) A região variável da molécula de anticorpo, incluindo os sítios de ligação ao antígeno (ver Figura 17.4a, p. 473), é de origem murina. A parte restante da molécula de anticorpo, a região constante, é derivada de fonte humana. Esses anticorpos Mabs são aproximadamente 66% humanos. Um exemplo é o rituximab, que trata leucemias e alguns distúrbios autoimunes que são caracterizados pelas quantidades excessivas de células B.

Minimizando o componente murino dos Mabs quiméricos, reduz-se a resposta imune contra o Mab em seres humanos. Esse é o propósito dos **anticorpos humanizados**, que são construídos de forma que a porção murina seja limitada aos sítios de

18.2 FIGURA DE BASE A produção de anticorpos monoclonais

1. Um camundongo é injetado com um antígeno específico que induzirá a produção de anticorpos contra aquele antígeno.
2. O baço do camundongo é removido e homogeneizado em uma suspensão celular. A suspensão contém células B que produzem anticorpos contra o antígeno inoculado.
3. As células do baço são, então, misturadas a células de mieloma que são capazes de crescimento contínuo em cultura, mas perderam a capacidade de produzir anticorpos. Algumas das células do baço, produtoras de anticorpos, fundem-se com as células de mieloma, formando células híbridas. Essas células híbridas são agora capazes de crescer continuamente em cultura enquanto produzem anticorpos.
4. A mistura de células é colocada em um meio seletivo que permite apenas o crescimento das células híbridas.
5. As células híbridas proliferam-se em clones, chamados de hibridomas. Os hibridomas são selecionados, após triagem, para a produção do anticorpo de interesse.
6. Os hibridomas selecionados são, então, cultivados para a produção de grandes quantidades de anticorpos monoclonais. Os anticorpos isolados são utilizados no tratamento e no diagnóstico de doenças.



CONCEITOS-CHAVE

- A fusão de células de mieloma cultivadas (células B tumorais) com células do baço produtoras de anticorpos forma um hibridoma.
- Os hibridomas podem ser cultivados para a produção de grandes quantidades de anticorpos idênticos, chamados de anticorpos monoclonais.
- A produção de anticorpos monoclonais é um avanço importante na medicina, sendo também uma parte integrante de ferramentas diagnósticas e terapêuticas comuns. Um anticorpo monoclonal pode ligar-se a uma célula-alvo enquanto carreia um marcador diagnóstico ou uma toxina anticelular.

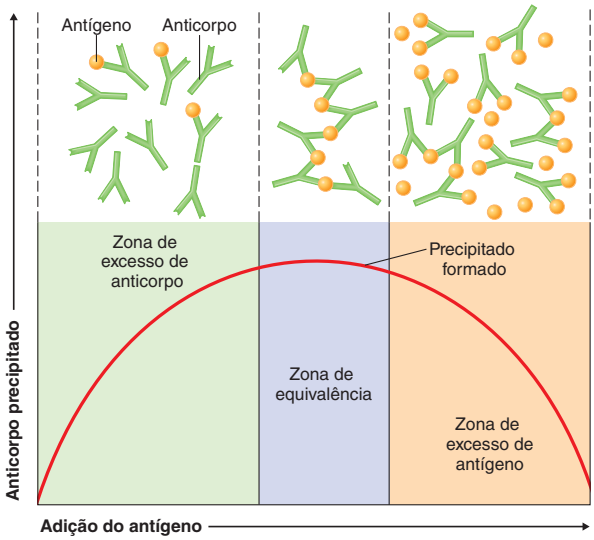


Figura 18.3 Uma curva de precipitação. A curva é baseada na proporção entre antígeno e anticorpo (razão). A quantidade máxima de precipitado se forma na zona de equivalência, onde a proporção é aproximadamente equivalente.

P Como a precipitação difere da aglutinação?

ligação ao antígeno, com o restante da molécula (cerca de 90%) sendo derivada de fontes humanas. Um exemplo é o trastuzumab (Herceptin), que trata o câncer de mama.

Até mesmo os anticorpos humanizados podem causar respostas imunes indesejadas, o que tem estimulado a pesquisa e o desenvolvimento de **anticorpos humanos completos**. Uma abordagem consiste na modificação genética de camundongos de forma que eles contenham genes que codificam para anticorpos humanos. Um dos primeiros Mabs humanos completos a ser produzido foi o adalimumab (Humira), utilizado no tratamento da artrite reumatoide e da artrite psoriática.

A origem de Mabs específicos pode ser reconhecida a partir da grafia das letras finais de seu nome: humano (*u*), murino (*o*), quimera (*xi*) ou humanizado (*zu*). Por exemplo, um nome que termina em *-umab* mostra que o Mab é derivado de fonte humana. Outras terminações são *-zumab* (humanizado), *-omab* (murino) e *-ximab* (quimera). A grafia também pode indicar o estado geral de doença ou tumores em particular que o Mab é capaz de tratar. A grafia do biciromab mostra que esse Mab é derivado de um camundongo (*-omab*) e é direcionado para o tratamento de uma condição cardiovascular (indicada pelas letras *cir*). Os Mabs são utilizados nos testes diagnósticos descritos ao longo do restante deste capítulo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O sangue de uma vaca infectada poderia ter uma quantidade considerável de anticorpos contra um patógeno infeccioso. De que modo uma quantidade equivalente de anticorpos monoclonais seria mais útil? **18-9**

Caso clínico

O Dr. Roscelli não utilizou máscaras em nenhum momento ao examinar Esther e, por conseguinte, contraiu coqueluche. Ele deveria ter usado máscara para prevenir a transmissão de infecções respiratórias e também deveria ter aceitado receber tratamento antibiótico para seus sintomas. O Dr. Roscelli pode ter transmitido a infecção para os seus colegas no departamento de emergência e, por sua vez, a equipe infectada do hospital pode ter transmitido coqueluche para os pacientes vulneráveis. Ao investigar a doença de Esther, os profissionais da saúde descobriram que nem Esther, nem o seu irmão, eram vacinados contra a doença. Os Kim não vacinaram seus filhos, pois estavam receosos, já que ouviram boatos de que as vacinas poderiam causar efeitos adversos graves e até mesmo a morte.

A família Kim cometeu um erro?

493 497 500 503 508 511

Reações de precipitação

As **reações de precipitação** envolvem a reação de antígenos solúveis com anticorpos IgG ou IgM para formar grandes agregados moleculares entrelaçados, chamados de *treliças*.

As reações de precipitação ocorrem em dois estágios distintos. Primeiro, os antígenos e os anticorpos rapidamente formam pequenos complexos antígeno-anticorpo. Essa interação ocorre em poucos segundos e é seguida por uma reação mais lenta, que pode levar de minutos a horas, na qual os complexos antígeno-anticorpo formam treliças, que se precipitam da solução. As reações de precipitação geralmente ocorrem quando a razão do antígeno em relação ao anticorpo é ótima. A **Figura 18.3** mostra que nenhum precipitado visível se forma quando um componente ou outro se encontra em excesso. A razão ótima é obtida quando as soluções separadas do antígeno e do anticorpo são colocadas lado a lado e deixadas difundir. Em um **teste do anel de precipitina** (**Figura 18.4**), aparece uma linha turva de precipitação (anel) na área em que a razão máxima foi obtida (a *zona de equivalência*).

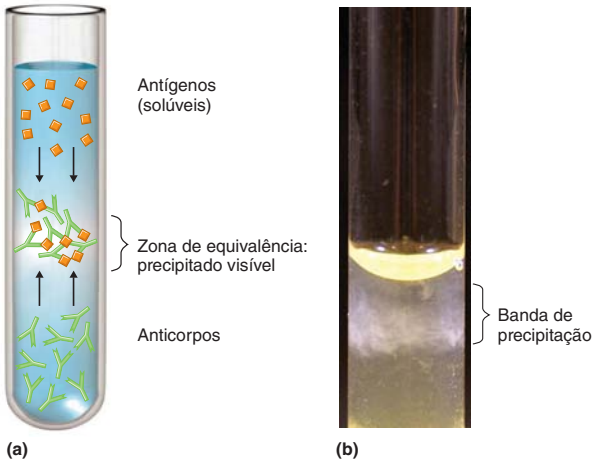


Figura 18.4 Teste do anel de precipitina. (a) Esta ilustração mostra a difusão dos antígenos e dos anticorpos, um em direção ao outro, em um pequeno tubo de ensaio. Quando eles atingem proporções equivalentes, na zona de equivalência, forma-se uma linha visível ou um anel de precipitado. **(b)** Fotografia de uma banda de precipitina.

P O que causa a formação da linha visível?

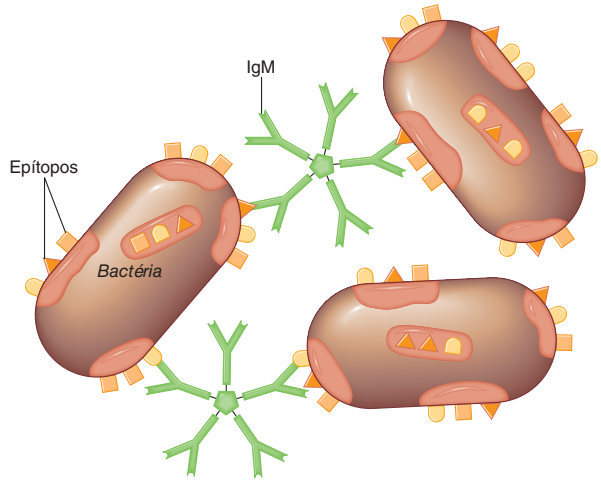


Figura 18.5 Uma reação de aglutinação. Quando os anticorpos reagem com os epítopos nos antígenos carreados nas células vizinhas, como estas bactérias (ou hemácias), os antígenos particulados (células) aglutinam-se. A IgM, a imunoglobulina mais eficiente para a aglutinação, é mostrada aqui, porém a IgG também participa nas reações de aglutinação.

P Esquematize uma reação de aglutinação envolvendo a IgG.

Os **testes de imunodifusão** são reações de precipitação realizadas em um gel de ágar, em uma placa de Petri ou lâmina de microscópio. Uma linha visível do precipitado forma-se entre os poços no estágio em que a razão ótima entre antígeno e anticorpo é atingida.

Outros testes usam a eletroforese para acelerar os movimentos de antígenos e anticorpos em um gel, algumas vezes fornecendo resultados em menos de uma hora. As técnicas de imunodifusão e eletroforese podem ser combinadas em um procedimento chamado de **imunoeletroforese**. O método é usado em pesquisas para separar proteínas do soro humano, sendo a base de alguns testes diagnósticos. Ele é parte essencial do ensaio de *Western blot* utilizado no diagnóstico da Aids (ver Figura 10.12, p. 279).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que um teste com base na reação de precipitação se torna visível apenas em um espectro estreito? **18-10**

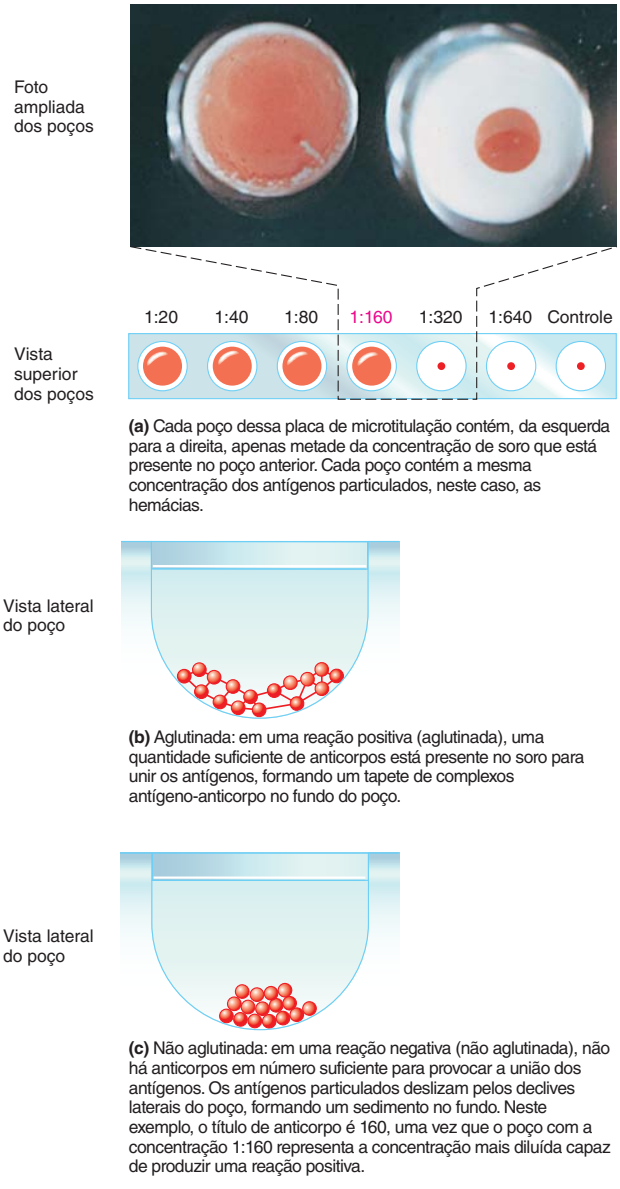
Reações de aglutinação

Enquanto as reações de precipitação envolvem antígenos *solúveis*, as reações de aglutinação envolvem antígenos *particulados* (como células que carreiam moléculas antigênicas) ou antígenos solúveis aderidos a partículas. Esses antígenos podem se ligar através de anticorpos, formando agregados visíveis, reação chamada de **aglutinação** (**Figura 18.5**). As reações de aglutinação são muito sensíveis, apresentam uma visualização relativamente fácil (ver Figura 10.10, p. 278) e estão disponíveis em uma grande variedade. Os testes de aglutinação podem ser classificados como diretos e indiretos.

Testes de aglutinação direta

Os **testes de aglutinação direta** detectam anticorpos contra quantidades relativamente grandes de antígenos celulares, como hemácias, bactérias e fungos. Em geral, são realizados em *placas de microtitulação* plásticas, que apresentam muitos poços rasos. A quantidade de antígeno particulado em cada poço é a mesma, porém a quantidade de soro contendo anticorpos é diluída, de modo que cada poço seguinte tenha a metade dos anticorpos do poço anterior. Esses testes são usados, por exemplo, para diagnosticar brucelose e para classificar isolados de *Salmonella* em sorovares, tipos definidos por métodos sorológicos.

Claro, quanto mais anticorpo se utiliza no início, mais diluições serão necessárias para reduzir sua quantidade até não haver mais anticorpos suficientes para o antígeno reagir. Essa é a medida do **título**, ou a concentração de anticorpo sérico (**Figura 18.6**). Nas doenças infecciosas em geral, quanto maior o



(a) Cada poço dessa placa de microtitulação contém, da esquerda para a direita, apenas metade da concentração de soro que está presente no poço anterior. Cada poço contém a mesma concentração dos antígenos particulados, neste caso, as hemácias.

(b) Aglutinada: em uma reação positiva (aglutinada), uma quantidade suficiente de anticorpos está presente no soro para unir os antígenos, formando um tapete de complexos antígeno-anticorpo no fundo do poço.

(c) Não aglutinada: em uma reação negativa (não aglutinada), não há anticorpos em número suficiente para provocar a união dos antígenos. Os antígenos particulados deslizam pelos declives laterais do poço, formando um sedimento no fundo. Neste exemplo, o título de anticorpo é 160, uma vez que o poço com a concentração 1:160 representa a concentração mais diluída capaz de produzir uma reação positiva.

Figura 18.6 Determinação de título de anticorpo com o teste de aglutinação direta.

P O que significa o termo *título de anticorpo*?

título do anticorpo no soro, maior a imunidade contra a doença. Entretanto, o título isoladamente é de uso limitado no diagnóstico de uma doença. Não há como saber se os anticorpos titulados foram gerados em resposta a uma infecção recente ou a uma doença que já existia. Para fins de diagnóstico, um *aumento no título* é significativo; isto é, o título é mais alto no curso da doença do que no seu começo. Além disso, pode-se ser demonstrado que o sangue de uma pessoa não apresentava título de anticorpo antes da doença, porém passa a um título significativo à medida que ela progride, essa mudança, chamada de **soroconversão**, também serve como diagnóstico. Essa situação é encontrada com frequência nas infecções pelo HIV.

Alguns testes diagnósticos identificam especificamente anticorpos IgM. Anticorpos IgM de vida curta provavelmente indicam uma resposta a uma doença recente (ver Capítulo 17).

Testes de aglutinação indireta (passiva)

Os anticorpos contra antígenos solúveis podem ser detectados por testes de aglutinação se os antígenos estiverem adsorvidos em partículas, como bentonita ou, mais frequentemente, esferas de látex minúsculas, cada qual com um diâmetro de cerca de um décimo de uma bactéria. Esses testes, conhecidos como *testes de aglutinação em látex*, geralmente são utilizados para a detecção rápida de anticorpos no soro contra várias doenças virais e bacterianas. Nos **testes de aglutinação indireta** (**passiva**), o anticorpo reage com o antígeno solúvel aderido às partículas (**Figura 18.7**). As partículas, então, aglutinam-se, mais intensamente que na aglutinação direta. O mesmo princípio pode ser aplicado de modo inverso usando partículas recobertas com anticorpos para detectar antígenos contra os quais são específicos. Essa abordagem é comum, principalmente em testes para detectar os estreptococos que causam infecções de garganta. O diagnóstico pode ser obtido em cerca de 10 minutos.

Hemaglutinação

Quando as reações de aglutinação envolvem a agregação de hemácias, são chamadas de **hemaglutinação**. Essas reações, que envolvem antígenos de superfície de hemácias e seus anticorpos complementares, são usadas rotineiramente na tipagem sanguínea (ver Tabela 19.2, p. 522) e no diagnóstico da mononucleose infecciosa.

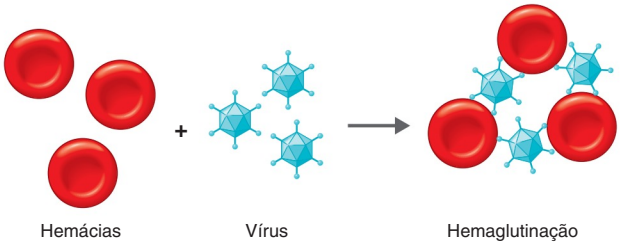


Figura 18.8 Hemaglutinação viral. A hemaglutinação viral não é uma reação antígeno-anticorpo.

P O que causa a aglutinação na hemaglutinação viral?

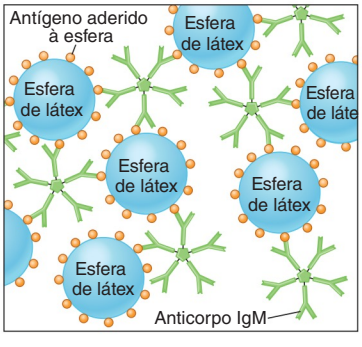
Determinados vírus, como aqueles que causam a caxumba, o sarampo e a gripe (*influenza*), podem aglutinar hemácias sem envolver uma reação antígeno-anticorpo; esse processo é chamado de **hemaglutinação viral** (**Figura 18.8**). Esse tipo de hemaglutinação pode ser inibido por anticorpos que neutralizam o vírus aglutinante. Testes diagnósticos com base nessas reações de neutralização são discutidos na próxima seção.

TESTE SEU CONHECIMENTO

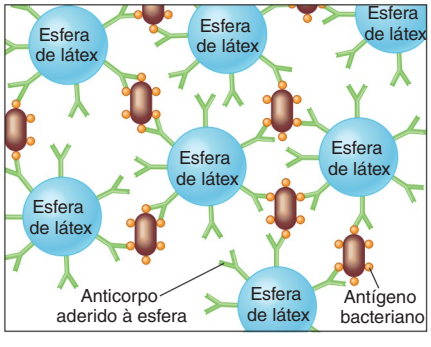
- Por que um teste de aglutinação direta não funcionaria muito bem com os vírus? **18-11**
- Que teste detecta antígenos solúveis: aglutinação ou precipitação? **18-12**
- Determinados testes diagnósticos requerem hemácias com agregação visível. Como esses testes são chamados? **18-13**

Reações de neutralização

A **neutralização** é uma reação antígeno-anticorpo na qual os efeitos nocivos de uma exotoxina bacteriana ou de um vírus são bloqueados por anticorpos. Essas reações foram descritas pela primeira vez em 1890, quando os pesquisadores observaram que o soro imunológico poderia neutralizar as substâncias tóxicas produzidas pelo patógeno da difteria, o *Corynebacterium diphtheriae*. Essa substância neutralizante, chamada de antitoxina, é um anticorpo específico produzido por um hospedeiro como resposta à exotoxina bacteriana ou ao seu toxoide correspondente (toxina inativa). A antitoxina combina-se com a exotoxina para neutralizá-la (**Figura 18.9a**). As antitoxinas produ-



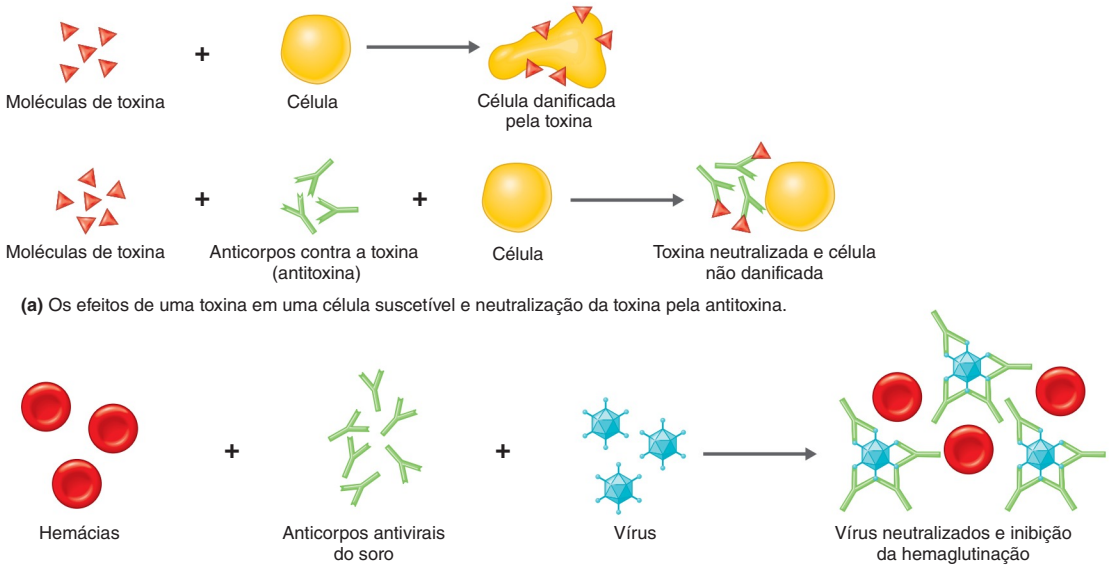
(a) Reação em um teste indireto positivo para anticorpos. Quando partículas (aqui, esferas de látex) são revestidas por antígenos, a aglutinação indica a presença de anticorpos, como a IgM apresentada aqui.



(b) Reação em um teste indireto positivo para antígenos. Quando partículas são revestidas com anticorpos monoclonais, a aglutinação indica a presença de antígenos.

Figura 18.7 Reações nos testes de aglutinação indireta. Esses testes são realizados com antígenos ou anticorpos recobrindo partículas, como esferas de látex minúsculas.

P Diferencie os testes de aglutinação direta e indireta.



(a) Os efeitos de uma toxina em uma célula suscetível e neutralização da toxina pela antitoxina.

(b) Teste de hemaglutinação viral para a detecção de anticorpos contra um vírus. Estes vírus normalmente causarão a hemaglutinação quando misturados a hemácias. Se anticorpos contra o vírus estiverem presentes, como mostrado aqui, eles neutralizarão o vírus e inibirão a hemaglutinação.

Figura 18.9 Reações nos testes de neutralização.

P Por que a hemaglutinação indica que um paciente não tem uma determinada doença?

zidas em animais podem ser injetadas em seres humanos para proporcionar imunidade passiva contra a toxina. As antitoxinas produzidas em cavalos são rotineiramente utilizadas na prevenção ou no tratamento da difteria e do botulismo; a antitoxina tetânica de origem humana também é utilizada.

Os usos terapêuticos das reações de neutralização levaram à sua aplicação como testes diagnósticos. Os vírus que exibem seus efeitos citopáticos (dano à célula) em cultivo celular ou em ovos embrionados podem ser usados para detectar a presença de anticorpos virais neutralizantes (ver pp. 430-431). Se o soro a ser testado contiver anticorpos contra um vírus em particular, os anticorpos impedirão que o vírus infecte as células do cultivo celular ou os ovos, e nenhum efeito citopático será observado. Esses testes, conhecidos como testes de neutralização *in vitro*, podem ser utilizados para identificar um vírus e também para determinar o título de anticorpo viral. Os testes de neutralização *in vitro* são complexos em sua realização e estão se tornando menos comuns nos laboratórios clínicos modernos.

Um teste de neutralização utilizado com mais frequência na tipagem sorológica de vírus é o **teste de inibição da hemaglutinação viral**. Determinados vírus, como os que causam a *influenza*, a caxumba e o sarampo, contêm proteínas de superfície que causam a aglutinação das hemácias. Esse teste é o mais comumente utilizado na subtipagem dos vírus *influenza*, embora cada vez mais laboratórios estejam familiarizados com os ensaios de ELISA para essa finalidade. Se o soro de uma pessoa apresenta anticorpos contra esses vírus, os anticorpos reagirão com os vírus, neutralizando-os (Figura 18.9b). Por exemplo, se a hemaglutinação ocorrer em uma mistura de vírus de sarampo e hemácias, mas não ocorrer quando o soro do paciente for adicionado à mistura, o resultado sugere que o soro contém anticorpos que se ligaram ao vírus do sarampo, neutralizando-o.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- De que forma há uma conexão entre a hemaglutinação e alguns vírus? **18-14**
- Qual destes testes é uma reação antígeno-anticorpo: precipitação ou inibição da hemaglutinação viral? **18-15**

Reações de fixação do complemento

No Capítulo 16 (pp. 456-460), apresentamos um grupo de proteínas do soro, chamadas coletivamente de complemento. Na maioria das reações antígeno-anticorpo, uma proteína sérica do complemento liga-se ao complexo antígeno-anticorpo e é consumida, ou fixada. Esse processo de **fixação do complemento** pode ser usado para detectar quantidades muito pequenas de anticorpo. Os anticorpos que não produzem uma reação visível, como precipitação ou aglutinação, podem ser evidenciados pela fixação do complemento durante as reações antígeno-anticorpo. A fixação de complemento era utilizada antigamente para o diagnóstico da sífilis (teste de Wassermann) e ainda é usada no diagnóstico de determinadas doenças virais, fúngicas e causadas por riquétsias. O teste de fixação do complemento requer cuidado máximo e bons controles, razão pela qual há tentativas para substituí-lo por testes mais simples e modernos. O teste é conduzido em dois estágios: fixação do complemento e indicador (**Figura 18.10**).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que o complemento recebeu este nome? **18-16**

Técnicas de anticorpos fluorescentes

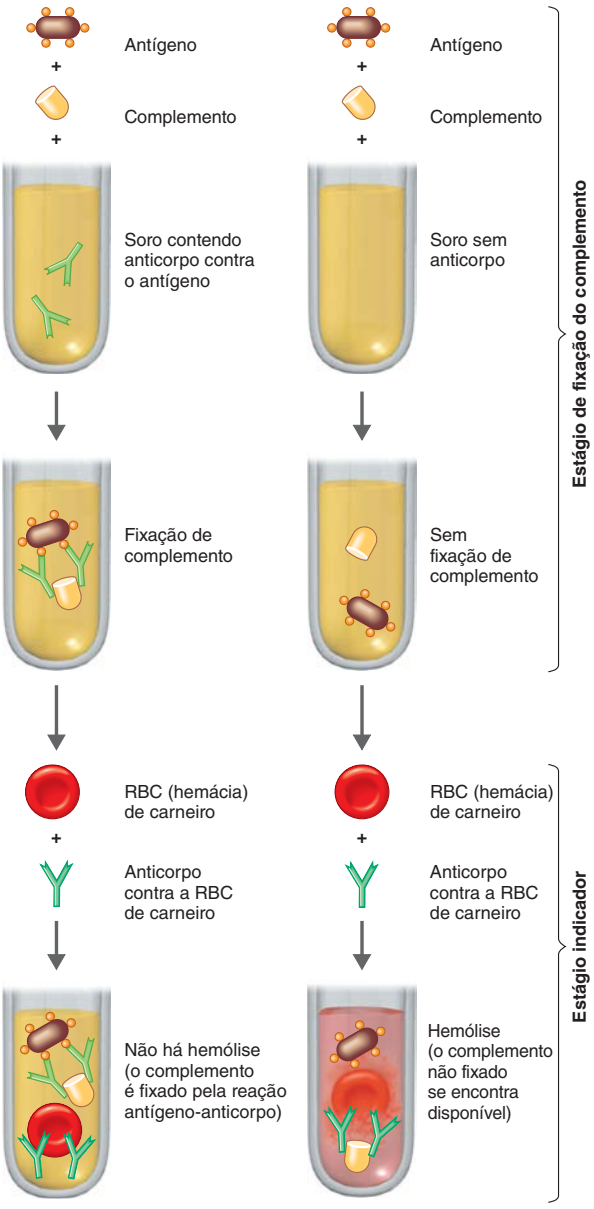
As **técnicas de anticorpos fluorescentes** (**FA**, de *fluorescent antibody*) podem identificar microrganismos em amostras clínicas e também detectar a presença de um anticorpo específico no soro (**Figura 18.11**). Essas técnicas combinam corantes fluorescentes, como o isotiocianato de fluoresceína (FITC, de *fluorescein isothiocyanate*), com anticorpos capazes de fazê-los fluorescer quando expostos à luz ultravioleta (ver Figura 3.6, p. 58). Esses procedimentos são rápidos, sensíveis e muito específicos; o teste FA para a raiva pode ser realizado em poucas horas e tem uma taxa de precisão próxima de 100%.

Existem dois tipos de testes de anticorpos fluorescentes. Os **testes FA diretos** são geralmente utilizados na identificação de um microrganismo em uma amostra clínica (Figura 18.11a). Durante esse procedimento, a amostra contendo o antígeno a ser identificado é fixada a uma lâmina. Os anticorpos marcados com fluoresceína são, então, adicionados, e a lâmina é incubada brevemente. Em seguida, a lâmina é lavada para a remoção de qualquer anticorpo que não tenha se ligado ao antígeno e, então, é examinada sob o microscópio de fluorescência para a detecção de uma fluorescência verde-amarelada. O anticorpo residual será visível mesmo se o antígeno, como um vírus, for de tamanho submicroscópico.

Os **testes FA indiretos** são utilizados para a detecção da presença de um anticorpo específico no soro após exposição a um microrganismo (Figura 18.11b). Em geral, são mais sensíveis que os testes diretos. Nesse procedimento, um antígeno conhecido é fixado a uma lâmina. O soro a ser testado é, então, adicionado e, se o anticorpo específico para o micróbio estiver presente, ele reage com o antígeno para formar um complexo. Para tornar o complexo antígeno-anticorpo visível, uma **globulina de soro imune anti-humana** marcada com fluoresceína (**anti-HISG**, de *anti-human immune serum globulin*), um anticorpo que reage especificamente com *qualquer* anticorpo humano, é adicionada à lâmina. A anti-HISG estará presente somente se o anticorpo específico reagir com seu antígeno e, portanto, estiver presente. Após a incubação e a lavagem da lâmina (para a remoção de anticorpo não ligado), ela é examinada sob um microscópio de fluorescência. Se o antígeno conhecido fixado à lâmina fluorescer, o anticorpo específico para o antígeno do teste está presente.

Uma adaptação dos anticorpos fluorescentes é o **classificador celular ativado por fluorescência** (**FACS**, de *fluorescence-activated cell sorter*). No Capítulo 17, aprendemos que as células T carreiam moléculas antigenicamente específicas, como CD4 e CD8 em sua superfície, que são características de determinados grupos de células T. A depleção de células T $CD4^+$ é utilizada para acompanhar a progressão da Aids; as populações de células podem ser determinadas por FACS.

O FACS é uma modificação da *citometria de fluxo*, na qual uma suspensão de células é liberada como gotículas contendo não mais que uma célula (ver p. 279). Um feixe de *laser* incide sobre cada gotícula contendo uma célula e é, então, recebido por um detector que determina certas características celulares, como, por exemplo, o tamanho (**Figura 18.12**). Se as células carrearem os marcadores FA de modo que as identifiquem como células T $CD4^+$ ou $CD8^+$, o detector pode medir essa fluorescência. Como o feixe de *laser* detecta uma célula de tamanho ou fluorescência pré-selecionados, uma carga elétrica positiva ou negativa pode ser conferida a ela. À medida que

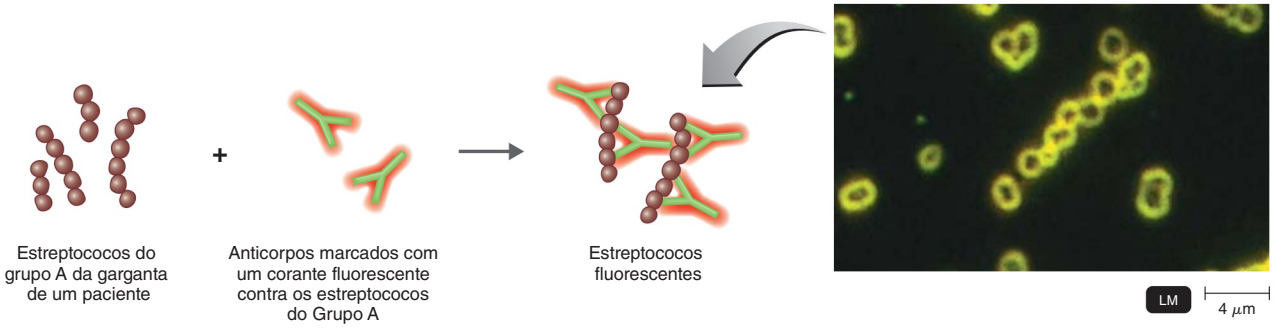


(a) Teste positivo. Todo o complemento disponível é fixado pela reação antígeno-anticorpo. Não ocorre hemólise. Assim, o teste é positivo para a presença de anticorpos.

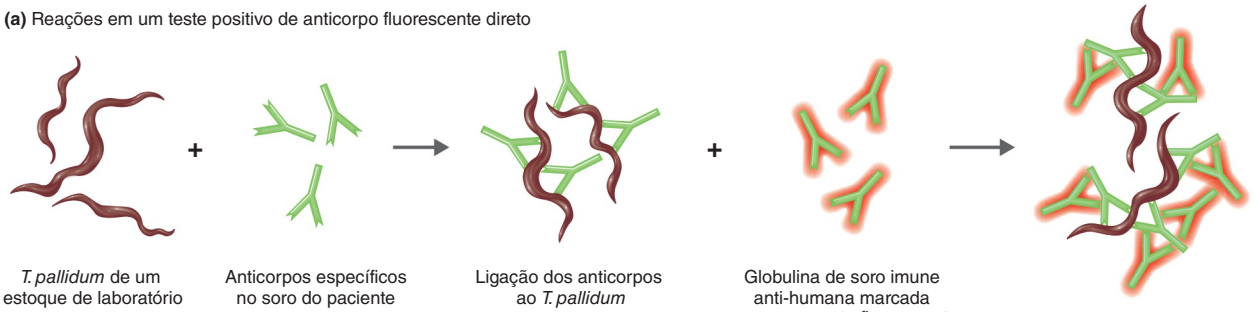
(b) Teste negativo. Não ocorre reação antígeno-anticorpo. O complemento permanece livre e as hemácias são lisadas no estágio indicador; dessa forma, o teste é negativo.

Figura 18.10 O teste de fixação do complemento. Este teste indica a presença de anticorpos contra um antígeno conhecido. O complemento se combinará (se fixará) com um anticorpo que reage com um antígeno. Se todo o complemento for fixado no estágio de fixação, então nenhum complemento restará para causar a hemólise das hemácias no estágio indicador.

P Por que a lise das hemácias indica que o paciente não apresenta uma determinada doença?



(a) Reações em um teste positivo de anticorpo fluorescente direto



(b) Reações em um teste positivo de anticorpo fluorescente indireto

Figura 18.11 Técnicas com anticorpo fluorescente (FA). (a) Um teste FA direto para a identificação de estreptococos do grupo A. **(b)** Em um teste FA indireto, como o utilizado no diagnóstico da sífilis, o corante fluorescente está fixado a uma globulina de soro imune anti-humana, que reage com qualquer imunoglobulina humana (p. ex., com o anticorpo específico para o *Treponema pallidum*) que tenha reagido previamente com o antígeno. A reação é examinada em um microscópio de fluorescência e o antígeno que reagiu com o anticorpo marcado com o corante fluoresce (brilha) sob a iluminação da luz ultravioleta.

P Diferencie teste FA direto e teste FA indireto.

a gotícula se encontra entre placas carregadas eletricamente, ela é atraída para um ou outro tubo, separando efetivamente células de diferentes tipos. Milhões de células podem ser separadas em uma hora por esse processo, todas sob condições estéreis, o que permite que possam ser utilizadas em um trabalho experimental.

Uma aplicação interessante da citometria de fluxo é a seleção de espermatozoides para separar os masculinos (que carreiam o cromossomo Y) dos femininos (que carreiam o cromossomo X). O espermatozoide feminino (significando que resultará em um embrião feminino quando fertilizar o óvulo) contém mais DNA; 2,8% a mais em seres humanos e 4% em animais. Quando corado com um corante fluorescente específico para o DNA, o espermatozoide feminino brilha mais intensamente ao ser atingido pelo feixe de *laser*, pois tem mais DNA e, portanto, pode ser separado. A técnica foi desenvolvida para fins agrícolas, contudo ela recebeu aprovação médica para uso em casais humanos que carreiam genes para doenças hereditárias que afetam apenas meninos.

Caso clínico

Dados mostram que cerca da metade dos bebês com coqueluche contraem a doença de seus pais e de 25 a 35% adquirem a infecção de outro membro da família. Nem o Sr. nem a Sra. Kim estiveram doentes, mas a cultura da garganta de Mark deu positivo para *B. pertussis*. Como se observa frequentemente em crianças maiores e adultos, os sintomas de Mark são mais brandos do que os de sua irmã; recém-nascidos que contraem coqueluche podem ficar gravemente doentes, chegando até a morte.

Por que a vacinação contra a coqueluche é tão importante?

493 497 500 503 508 511

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que teste é utilizado para detectar anticorpos contra um patógeno: o teste de anticorpo fluorescente direto ou o indireto?
  18-17

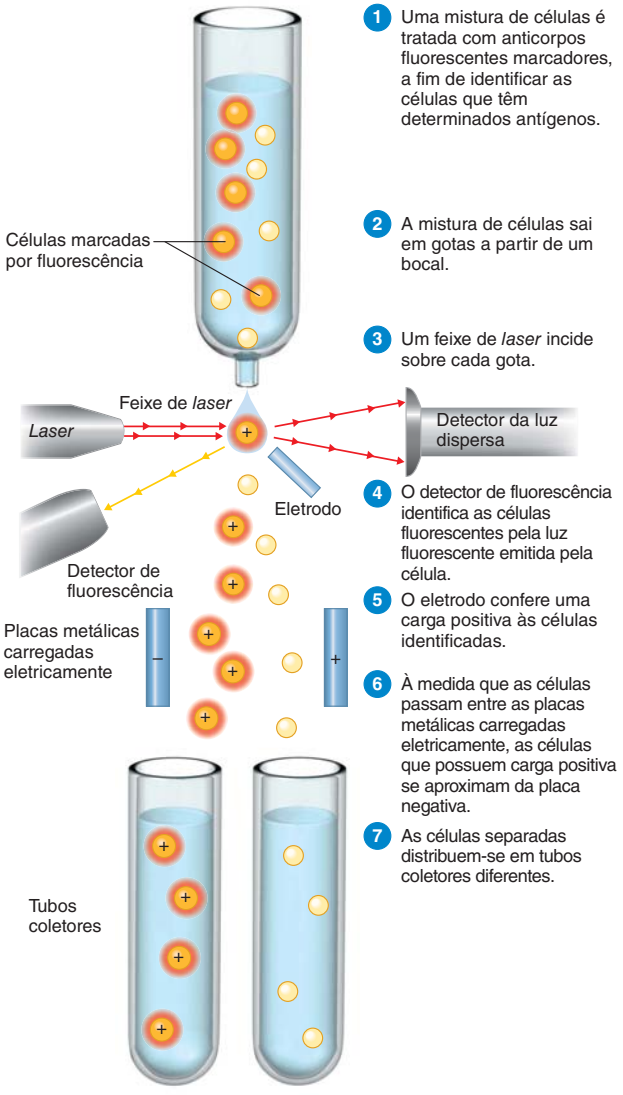


Figura 18.12 Classificador de células ativado por fluorescência (FACS). Esta técnica pode ser utilizada para separar diferentes classes de células T. Um anticorpo marcado com fluorescência reage, por exemplo, com a molécula CD4 de uma célula T.

P Forneça uma aplicação do FACS para o acompanhamento do progresso de uma infecção por HIV.

Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA)

O **ensaio imunoadsorvente ligado à enzima** (**ELISA**, de *enzyme-linked immnosorbent assay*) é o mais amplamente utilizado em um conjunto de testes conhecido como *imunoensaio enzimático* (*EIA*, de *enzyme immunoassay*). Existem dois métodos básicos. O *ELISA direto* detecta antígenos e o *ELISA indireto* detecta anticorpos. Uma placa de microtitulação com vários poços rasos é utilizada em ambos os procedimentos (ver Figura 10.11a, p. 278). Existem variações do teste; por exemplo, em vez de serem ligados às superfícies das placas de microtitulação, os reagentes podem ser ligados a minúsculas partículas de látex. Os testes de ELISA são populares principalmente por serem de fácil visualização; os resultados tendem a ser distintamente positivos ou negativos.

Muitos testes de ELISA estão disponíveis para uso clínico na forma de *kits* preparados comercialmente. Com frequência, os procedimentos são altamente automatizados, com os resultados lidos por um *scanner* e impressos por um computador. Alguns testes com base nesse princípio também estão disponíveis para uso pelo público em geral; um exemplo é o teste de gravidez caseiro, comumente disponível no mercado (**Figura 18.13**).

ELISA direto

O método de ELISA direto é mostrado na **Figura 18.14a** (p. 510). Um uso comum desse teste é para a detecção de fármacos na urina. Para esse tipo de detecção, anticorpos específicos para o fármaco são adsorvidos em um poço de uma placa de microtitulação. (A disponibilidade de anticorpos monoclonais tem sido fundamental para o uso difundido do teste de ELISA.) Quando a amostra de urina do paciente é adicionada ao poço, qualquer componente do fármaco que a urina contenha se ligará ao anticorpo e será capturado. O poço é enxaguado para a remoção de qualquer fármaco que não tenha se ligado. Para tornar o teste mais visível, mais anticorpos específicos são adicionados (esses anticorpos têm uma enzima associada a eles – portanto, o termo *ligado à enzima*) e reagirão com o fármaco prontamente capturado, formando um "sanduíche" de anticorpo/fármaco/anticorpo ligado à enzima. Esse teste positivo pode ser revelado com a adição de um substrato para a enzima ligada; uma cor visível é produzida pela enzima ao reagir com o seu substrato.

ELISA indireto

O teste de ELISA indireto, ilustrado na Figura 18.14b, detecta preferivelmente anticorpos, em vez de antígenos, como um fármaco, na amostra de um paciente. Esses testes são utilizados, por exemplo, para a detecção de anticorpos para o HIV no sangue (ver p. 540). Para isso, o poço da placa de microtitulação contém um antígeno, como o vírus inativado que causa a doença a ser diagnosticada. Uma amostra do sangue do paciente é adicionada ao poço; caso ela apresente anticorpos contra o vírus, o antígeno do poço e os anticorpos da amostra reagirão. O poço é enxaguado para a remoção de anticorpos não ligados. Se os anticorpos no sangue e o vírus no poço se unirem, eles permanecerão no poço – um teste positivo. Para que um teste positivo seja visível, um pouco de anti-HISG (imunoglobulina que se fixará a *qualquer* anticorpo, incluindo o do soro do paciente que se fixou ao vírus no poço; ver p. 507) é adicionado. O anti-HISG está ligado a uma enzima. Um teste positivo consiste em um "sanduíche" de vírus/anticorpo/anti-HISG ligado a uma enzima. Nesse estágio, o substrato para a enzima é adicionado, e um teste positivo é detectado pela mudança de cor causada pela enzima ligada ao anti-HISG.

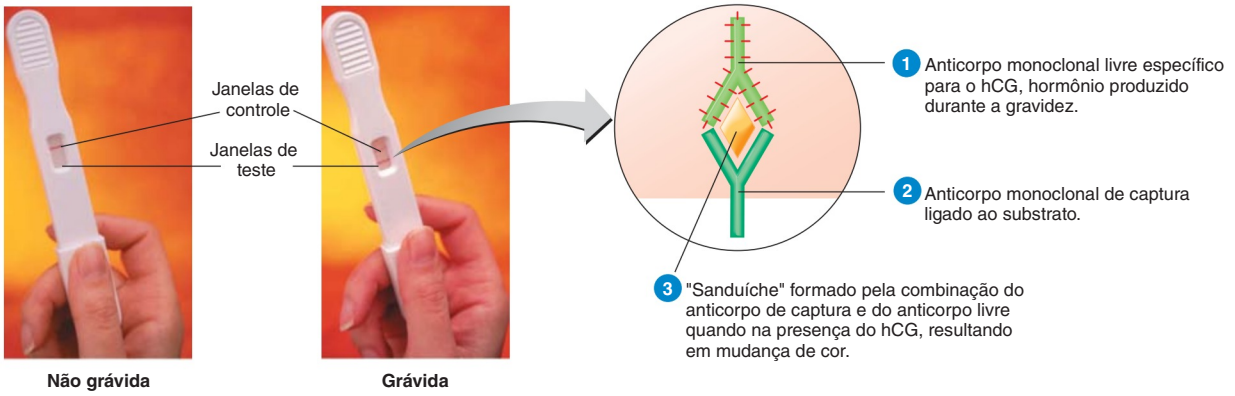
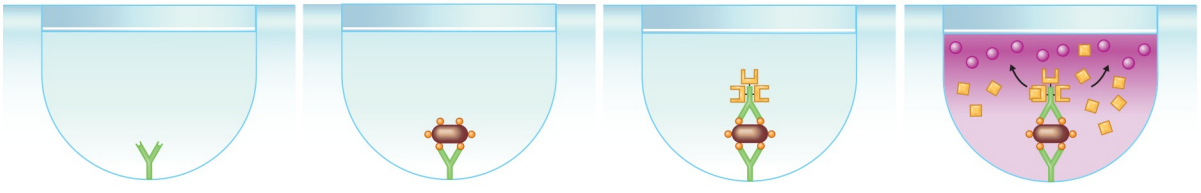


Figura 18.13 O uso de anticorpos monoclonais em um teste de gravidez caseiro. Os testes de gravidez caseiros detectam um hormônio, chamado de gonadotrofina coriônica humana (hCG, de *human chorionic gonadotropin*), que é excretado somente na urina de mulheres grávidas.

P Qual é o antígeno usado no teste de gravidez caseiro?

Western blotting (*immunoblotting*)

O ***Western blotting***, geralmente chamado de *immunoblotting*, pode identificar uma proteína específica em uma mistura. Quando essa proteína específica é um anticorpo, a técnica é valiosa para o diagnóstico da doença. Os componentes da mistura são separados por eletroforese em gel, sendo, então, transferidos para uma folha que liga proteínas (*blotter*), chamada de filtro ou membrana. Nessa folha, a proteína/antígeno é inundada com um anticorpo ligado a uma enzima. A localização do antígeno e do anticorpo ligado à enzima reagente pode ser visualizada geralmente através de uma alteração de cor, semelhante ao teste de ELISA (ver Figura 18.14). A aplicação mais frequente é em um



(a) Um teste de ELISA direto positivo para a detecção de antígenos

(b) Um teste de ELISA indireto positivo para a detecção de anticorpos

Figura 18.14 O método ELISA. Os componentes geralmente estão contidos em pequenos poços de uma placa de microtitulação. Para uma ilustração de um técnico conduzindo um teste de ELISA em uma placa de microtitulação e o uso de um computador para a leitura dos resultados, ver Figura 10.11, página 278.

P Diferencie os testes de ELISA direto e indireto.

teste que confirma a infecção pelo HIV (ver p. 540). A Figura 10.12, página 279, ilustra este procedimento.[1]

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual teste é utilizado para se detectar anticorpos contra um patógeno: o teste de ELISA direto ou indireto? **18-18**
- Como os anticorpos são detectados no *Western blotting*? **18-19**

O futuro da imunologia terapêutica e diagnóstica

A introdução dos anticorpos monoclonais revolucionou o diagnóstico imunológico ao disponibilizar quantidades grandes e econômicas de anticorpos específicos. Isso tem levado ao desenvolvimento de vários testes diagnósticos modernos, que são mais sensíveis, específicos, rápidos e simples de serem utilizados. Por exemplo, os testes para o diagnóstico das infecções por clamídia sexualmente transmissíveis e de algumas doenças parasitárias intestinais causadas por protozoários têm se tornado rotina. Antes, esses testes requeriam métodos de cultura ou microscópicos relativamente difíceis para o diagnóstico. Ao mesmo tempo, o uso de muitos testes sorológicos clássicos, como os ensaios de fixação de complemento, tem reduzido. A maioria dos testes modernos exige menos interpretação humana e, com frequência, requer menos pessoal altamente treinado.

O uso de determinados testes *não imunológicos*, como a reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) e as sondas de DNA, que foram discutidos no Capítulo 10 (p. 281), está aumentando. Alguns desses testes se tornarão automatizados em uma escala significativa. Por exemplo, um *chip* de DNA (ver Figura 10.17, p. 283) contendo mais de 50 mil sondas de DNA para as informações genéticas esperadas em possíveis patógenos pode ser exposto a uma amostra teste. Esse *chip* é examinado e seus dados são automaticamente analisados. Os testes de PCR também estão se tornando altamente automatizados.

A maior parte dos testes diagnósticos descritos neste capítulo é utilizada nos países desenvolvidos, onde os orçamentos dos laboratórios são generosos em comparação aos recursos disponíveis nos países em desenvolvimento. Em muitos países, o recurso financeiro disponível para formas semelhantes de diagnóstico e tratamento de doenças é tragicamente reduzido.

As doenças diagnosticadas pela maioria desses testes também são mais prováveis de serem encontradas nos países desenvolvidos. Em muitas regiões do mundo, sobretudo na África tropical e na Ásia tropical, há uma necessidade urgente de testes diagnósticos para doenças endêmicas, como malária, leishmaniose, Aids, doença de Chagas e tuberculose. Esses testes precisam ser de baixo custo e simples o suficiente para serem realizados por pessoal com o mínimo de treinamento.

Os testes descritos neste capítulo são mais frequentemente usados para detectar doenças existentes. No futuro, provavelmente os testes diagnósticos também serão direcionados para a *prevenção* das doenças. Nos Estados Unidos, vemos com regularidade relatos de surtos de doenças ocasionadas por alimentos. Os alimentos frescos não têm os códigos de barras que facilitam o rastreamento dos produtos alimentícios empacotados. Assim, o desenvolvimento de métodos de amostragem capazes de permitir uma identificação completa (incluindo de sorovares patogênicos específicos) em poucas horas, ou até mesmo em minutos, poderia economizar um tempo valioso no rastreamento de surtos de doenças infecciosas ocasionados por frutas e vegetais. Essa economia de tempo seria traduzida em uma enorme economia de recursos para produtores e varejistas. Além disso, esses métodos poderiam resultar em menos doenças humanas e, talvez, fossem capazes de salvar vidas.

Nem todo tópico discutido neste capítulo é necessariamente direcionado para a detecção e a prevenção de doenças. Como mencionado na página 501, os Mabs também têm aplicações terapêuticas. Eles já se encontram em uso para tratar certos tumores, como o câncer de mama e o linfoma não Hodgkin, assim como doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide. Atualmente, os Mabs estão sendo testados para muitos outros distúrbios clínicos, incluindo asma, sepse, doença arterial coronariana e várias infecções virais. Também estão sendo estudados como forma de tratamento para a esclerose múltipla, doença neurológica de causa imunológica.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como o desenvolvimento dos anticorpos monoclonais revolucionou o diagnóstico imunológico? **18-20**

Resolução do caso clínico

Entre as doenças para as quais a vacinal infantil universal é recomendada nos Estados Unidos, apenas a coqueluche tem aumentado a sua incidência durante os últimos 20 anos. Adultos e adolescentes podem ser um reservatório para *B. pertussis* na comunidade, uma vez que a imunidade decorrente da vacinação infantil começa a declinar de 5 a 15 anos após a última dose da vacina contra a coqueluche.

A percepção pública acerca da importância da vacinação infantil também diminuiu; por conseguinte, muitas crianças não estão completamente imunizadas. Hoje, o CDC recomenda que os adultos sejam revacinados com uma combinação de vacinas que previna contra o tétano, a difteria e a coqueluche.

493 497 500 503 508 511

[1] A designação de *Western blotting* é um capricho científico. O procedimento de *Southern blotting* utilizado para detectar fragmentos de DNA (p. 281), assim denominado em homenagem ao seu inventor, Ed Southern, levou a um procedimento semelhante para a detecção de fragmentos de mRNA, sendo denominado *Northern blotting*. Esse "sistema direcional" foi continuado quando um novo procedimento para a identificação de proteínas foi desenvolvido – daí, *Western blotting*.

Resumo para estudo

Vacinas (pp. 493-500)

1. Edward Jenner desenvolveu uma prática moderna de vacinação quando inoculou pessoas com o vírus da varíola bovina, a fim de protegê-las contra a varíola humana.

Princípios e efeitos da vacinação (pp. 493-495)

2. A imunidade coletiva é obtida quando a maioria da população se torna imune a uma doença.

Tipos de vacinas e suas características (pp. 495-497)

3. As vacinas vivas atenuadas consistem em microrganismos atenuados (enfraquecidos); as vacinas de vírus atenuados geralmente conferem uma imunidade para toda a vida.
4. As vacinas inativadas consistem em bactérias ou vírus mortos.
5. As vacinas de subunidades consistem em fragmentos antigênicos de um microrganismo; elas incluem as vacinas recombinantes e os toxoides.
6. Vacinas conjugadas combinam o antígeno desejado com uma proteína que reforça a resposta imune.
7. As vacinas de ácido nucleico (DNA) induzem o recipiente a produzir a proteína antigênica.

O desenvolvimento de novas vacinas (pp. 497-498)

8. Os vírus para as vacinas podem ser produzidos em animais, em cultura de células ou em embriões de galinha.
9. Vacinas recombinantes e vacinas de ácido nucleico não precisam ser produzidas em células ou animais.
10. Plantas geneticamente modificadas podem, algum dia, produzir vacinas comestíveis.

Tecnologias vacinais (pp. 498-499)

11. A combinação de diversas vacinas eliminaria o número de injeções.
12. As vacinas de adesivos cutâneos com antígenos liofilizados não precisam de refrigeração.

Adjuvantes (pp. 499-500)

13. Os adjuvantes melhoram a eficácia de alguns antígenos.

Segurança das vacinas (p. 500)

14. As vacinas são o meio mais eficaz e seguro de controle das doenças infecciosas.

Imunodiagnóstico (pp. 500-511)

Testes diagnósticos com base imunológica (pp. 500-501)

1. Muitos testes que se baseiam nas interações entre anticorpos e antígenos têm sido desenvolvidos para detectar a presença de anticorpos ou antígenos em um paciente.
2. A sensibilidade de um teste diagnóstico é determinada pela porcentagem de amostras positivas que ele detecta corretamente; a especificidade é determinada pela porcentagem de resultados falso-positivos que ele gera.

Anticorpos monoclonais (pp. 501-503)

3. Os hibridomas são produzidos em laboratório pela fusão de uma célula tumoral cancerosa com um plasmócito secretor de anticorpo.
4. Um cultivo celular de hibridoma produz grandes quantidades de anticorpos do plasmócito, chamados de anticorpos monoclonais.
5. Anticorpos monoclonais são usados nos testes de identificação sorológica para prevenir a rejeição a tecidos transplantados e para produzir imunotoxinas para o tratamento do câncer.

Reações de precipitação (pp. 503-504)

6. A interação dos antígenos solúveis com os anticorpos IgG ou IgM resulta em reações de precipitação.
7. As reações de precipitação dependem da formação de treliças e ocorrem melhor quando o antígeno e o anticorpo estão presentes em proporções ótimas. Os excessos de um componente ou de outro reduzem a formação das treliças e a precipitação subsequente.
8. Os procedimentos de imunodifusão são reações de precipitação conduzidas em um meio de gel de ágar.
9. A imunoeletroforese combina a eletroforese com a imunodifusão para analisar as proteínas do soro.

Reações de aglutinação (pp. 504-505)

10. A interação de antígenos particulados (células que carregam os antígenos) com anticorpos resulta em reações de aglutinação.
11. As doenças podem ser diagnosticadas pela combinação do soro do paciente com um antígeno conhecido.
12. As doenças também podem ser diagnosticadas por elevação do título ou soroconversão (de um estágio sem anticorpos para um com a presença de anticorpos).
13. As reações de aglutinação direta podem ser usadas para determinar o título de anticorpo.
14. Os anticorpos provocam aglutinação visível de antígenos solúveis fixados às esferas de látex nos testes de aglutinação passiva ou indireta.
15. As reações de hemaglutinação envolvem reações de aglutinação que utilizam hemácias. As reações de hemaglutinação são usadas para tipagem sanguínea, diagnóstico de certas doenças e identificação de vírus.

Reações de neutralização (pp. 505-506)

16. Nas reações de neutralização, os efeitos nocivos de uma exotoxina bacteriana ou vírus são eliminados por um anticorpo específico.
17. Uma antitoxina é um anticorpo produzido em resposta a uma exotoxina bacteriana ou a um toxoide que neutraliza a exotoxina.
18. Em um teste de neutralização viral, a presença de anticorpos contra um vírus pode ser detectada pela capacidade do anticorpo de impedir os efeitos citopáticos dos vírus nas culturas de células.
19. Os anticorpos contra certos vírus podem ser detectados por sua capacidade de interferir na hemaglutinação viral em testes de inibição da hemaglutinação viral.

Reações de fixação do complemento (p. 506)

20. As reações de fixação do complemento são testes sorológicos com base na depleção de uma quantidade fixa do complemento na presença de uma reação antígeno-anticorpo.

Técnicas de anticorpos fluorescentes (pp. 507-509)

21. As técnicas de anticorpos fluorescentes utilizam anticorpos marcados com corantes fluorescentes.
22. Os testes de anticorpos fluorescentes diretos são utilizados para identificar microrganismos específicos.
23. Os testes de anticorpos fluorescentes indiretos são utilizados para demonstrar a presença de anticorpo no soro.

24. Um classificador celular ativado por fluorescência pode ser usado para detectar e contar células marcadas com anticorpos fluorescentes.

Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA)
(pp. 509-510)

25. As técnicas de ELISA utilizam anticorpos conjugados a uma enzima.
26. As reações antígeno-anticorpo são detectadas por atividade enzimática. Se a enzima indicadora estiver presente na placa de teste, significa que uma reação antígeno-anticorpo ocorreu.
27. O ELISA direto é utilizado para detectar antígenos contra um anticorpo específico ligado à placa de teste.
28. O ELISA indireto é utilizado para detectar anticorpos contra um antígeno ligado à placa de teste.

Western blotting (*immunoblotting*) (pp. 510-511)

29. Anticorpos do soro separados por eletroforese são identificados com um anticorpo ligado a uma enzima.

O futuro da imunologia terapêutica e diagnóstica (p. 511)

30. O uso de anticorpos monoclonais continuará possibilitando o desenvolvimento de novos testes diagnósticos.

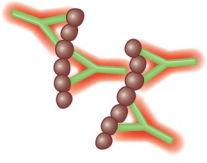
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

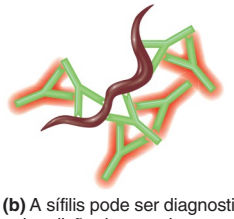
Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Classifique as seguintes vacinas de acordo com o tipo. Qual delas poderia causar a doença que deveria prevenir?
   a. Vírus atenuado do sarampo.
   b. *Rickettsia prowazekii* morta.
   c. Toxoide de *Vibrio cholerae*.
   d. Antígeno da hepatite B produzido em células de leveduras.
   e. Polissacarídeos purificados de *Streptococcus pyogenes*.
   f. Polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* conjugado ao toxoide diftérico.
   g. Um plasmídeo contendo genes para proteína da *influenza* A.
2. Defina os seguintes termos e dê um exemplo do uso diagnóstico de cada reação:
   a. hemaglutinação viral.
   b. inibição da hemaglutinação.
   c. aglutinação passiva.
3. DESENHE Identifique os componentes dos testes FA direto e indireto nas situações a seguir. Qual é o teste direto? Qual teste fornece a prova definitiva da doença?

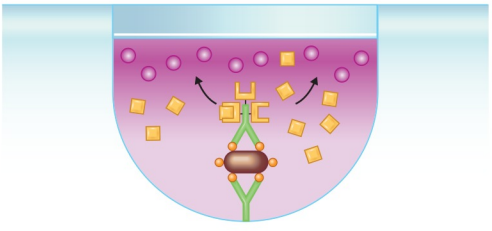


(a) A raiva pode ser diagnosticada após a morte misturando-se anticorpos marcados com fluorescência com tecido cerebral.

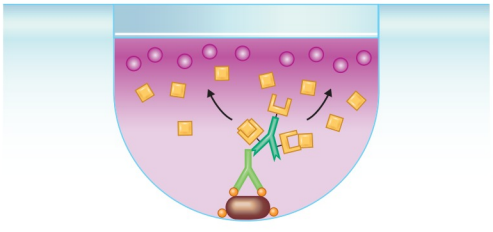


(b) A sífilis pode ser diagnosticada pela adição do soro de um paciente a uma lâmina fixada com *Treponema pallidum*. A seguir, adiciona-se globulina de soro imune anti-humana, marcada com um corante fluorescente.

4. Como os anticorpos monoclonais são produzidos? Qual é sua vantagem em relação ao soro de cavalo?
5. Explique os efeitos do excesso de antígeno e anticorpo em uma reação de precipitação. Em que o teste do anel de precipitina difere de um teste de imunodifusão?
6. DESENHE Identifique os componentes dos testes de ELISA direto e indireto nas situações mostradas abaixo. Qual é o teste direto? Qual teste fornece a prova definitiva da doença?



(a) Secreções respiratórias para a detecção do vírus sincicial respiratório



(b) Sangue para a detecção de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana

7. Em que o antígeno em uma reação de aglutinação difere de um antígeno em uma reação de precipitação?
8. Relacione os testes sorológicos na coluna A com suas descrições na coluna B.

Coluna A		Coluna B
_____ a.	Precipitação	1. Ocorre com antígenos particulados
_____ b.	*Western blotting*	2. Utiliza uma enzima como indicador
_____ c.	Aglutinação	3. Utiliza hemácias como indicador
_____ d.	Fixação do complemento	4. Utiliza imunoglobulina anti-humana sérica
_____ e.	Neutralização	5. Ocorre com um antígeno solúvel livre
_____ f.	ELISA	6. Usado para determinar a presença de antitoxina

9. Relacione os testes na coluna A com sua reação positiva na coluna B.

Coluna A	Coluna B
_____ a. Aglutinação	1. Atividade da peroxidase
_____ b. Fixação do complemento	2. Efeitos nocivos de agentes não vistos
_____ c. ELISA	3. Sem hemólise
_____ d. Teste FA	4. Linha branca turva
_____ e. Neutralização	5. Agregação celular
_____ f. Precipitação	6. Fluorescência

10. NOMEIE Uma proteína purificada de *Mycobacterium tuberculosis* é injetada na pele de uma pessoa. Uma área avermelhada e endurecida desenvolve-se ao redor do sítio da injeção em 3 dias.

Múltipla escolha

Utilize as seguintes opções para responder às questões 1 e 2:

a. hemólise.
b. hemaglutinação.
c. inibição da hemaglutinação.
d. ausência de hemólise.
e. formação de anel de precipitina.

1. Soro do paciente, vírus *influenza*, hemácias de carneiro e anti-hemácias de carneiro foram misturados em um tubo. O que deve acontecer se o paciente apresentar anticorpos contra o vírus *influenza*?

2. Soro do paciente, *Chlamydia*, complemento de cobaia, hemácias de carneiro e anti-hemácias de carneiro foram misturados em um tubo. O que deve acontecer se o paciente apresentar anticorpos contra *Chlamydia*?

3. Os exemplos nas questões 1 e 2 são:
a. testes diretos.
b. testes indiretos.

Utilize as seguintes opções para responder às questões 4 e 5:

a. anti-*Brucella*.
b. *Brucella*.
c. substrato para a enzima.

4. Qual é o terceiro passo em um teste de ELISA direto?

5. Qual dos itens provém do paciente em um teste de ELISA indireto?

6. Em um teste de imunodifusão, uma tira de papel filtro contendo antitoxina diftérica é colocada em um meio de cultura sólido. Então, as bactérias são estriadas perpendicularmente ao papel. Se as bactérias forem toxigênicas,
a. o papel ficará vermelho.
b. uma linha de precipitado antígeno-anticorpo se formará.
c. as células sofrerão lise.
d. as células fluorescerão.
e. nenhuma das alternativas.

Utilize as seguintes alternativas para responder às questões 7 a 9:

a. anticorpo fluorescente direto.
b. anticorpo fluorescente indireto.
c. imunoglobulina da raiva.
d. vírus da raiva morto.
e. nenhuma das alternativas.

7. O tratamento dado a uma pessoa que foi mordida por um morcego infectado pelo vírus da raiva.

8. O teste utilizado para identificar o vírus da raiva no cérebro de um cachorro.

9. O teste utilizado para detectar a presença de anticorpos no soro de um paciente.

10. Em um teste de aglutinação, oito diluições seriadas foram preparadas para se determinar o título de anticorpo: o tubo 1 continha uma diluição 1:2; o tubo 2, uma diluição 1:4, e assim por diante. Se o tubo 5 é o último tubo em que se observa aglutinação, qual é o título de anticorpo?

a. 5
b. 1:5
c. 32
d. 1:32

Análise

1. Quais são os problemas associados ao uso de vacinas vivas atenuadas?

2. Muitos dos testes sorológicos requerem uma fonte de anticorpos contra os patógenos. Por exemplo, no teste para *Salmonella*, os anticorpos anti-*Salmonella* são misturados com uma bactéria desconhecida. Como esses anticorpos são obtidos?

3. Um teste para detectar anticorpos contra *Treponema pallidum* utiliza o antígeno cardiolipina e o soro do paciente (suspeito de apresentar anticorpos). Por que os anticorpos reagem com a cardiolipina? Qual é a doença?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Qual das situações a seguir é prova de um estado clínico? Por que a outra situação não confirma o estado clínico? Qual é a doença?
a. *Mycobacterium tuberculosis* é isolado de um paciente.
b. Anticorpos contra *M. tuberculosis* são encontrados em um paciente.

2. A toxina eritrogênica de estreptococos é injetada sob a pele de uma pessoa no teste de Dick. Quais são os resultados esperados se a pessoa possuir anticorpos contra essa toxina? Que tipo de reação imunológica é essa? Qual é a doença?

3. Os dados a seguir foram obtidos de testes FA para anti-*Legionella* em quatro pessoas. A que conclusão podemos chegar? Qual é a doença?

	Título de anticorpo			
	Dia 1	Dia 7	Dia 14	Dia 21
Paciente A	128	256	512	1024
Paciente B	0	0	0	0
Paciente C	256	256	256	256
Paciente D	0	0	128	512

4. Maria decidiu que seus filhos não tomariam a vacina de catapora relativamente nova e utilizou o método de seus pais: ela queria que seus filhos contraíssem catapora para desenvolver imunidade natural. As duas crianças contraíram catapora. O menino apresentou coceira branda e vesículas na pele, mas a menina ficou hospitalizada por meses com celulite estreptocócica e recebeu vários transplantes de pele antes de se recuperar. A governanta de Maria contraiu catapora das crianças e veio a falecer. Quase metade das mortes causadas por catapora ocorre nos adultos.
a. Que responsabilidades os pais devem ter sobre a saúde de seus filhos?
b. Quais os direitos do indivíduo? A vacinação deveria ser exigida por lei?
c. Que responsabilidades devem ter os indivíduos (p. ex., os pais) pela saúde da comunidade?
d. As vacinas são aplicadas em pessoas saudáveis; assim, quais riscos são aceitáveis?

Na clínica

Como enfermeira(o) de pacientes com Aids, você discute o estado do HIV de um recém-nascido com Jéssica, a mãe HIV-positiva. O bebê apresentou resultados positivos para ELISA e *Western blot*, mas o ensaio de PCR foi negativo para o HIV.

Dica: leia sobre métodos diagnósticos para o HIV (nas pp. 540-541).

19

Distúrbios associados ao sistema imune

Normalmente, as células do sistema imune removem ou neutralizam agentes nocivos, como os dois linfócitos mostrados na fotografia atacando uma célula tumoral. Contudo, neste capítulo, veremos que nem todas as respostas do sistema imune produzem um resultado desejável. Um exemplo conhecido é a rinite alérgica, que resulta da exposição repetida ao pólen. Sabemos que uma transfusão de sangue será rejeitada se o sangue do doador e o sangue do recipiente não forem compatíveis, e que a rejeição também é um problema potencial com órgãos transplantados. Nosso próprio tecido pode ser acidentalmente atacado pelo sistema imune, causando doenças que classificamos como autoimunes. Determinados antígenos, chamados de superantígenos, ativam indiscriminadamente muitos receptores de células T de uma só vez, causando uma tempestade de citocinas, que resulta em dano tecidual.

Algumas pessoas nascem com o sistema imune defeituoso (ver Caso clínico deste capítulo) e, em todos nós, a eficiência do nosso sistema imune reduz com a idade. Nossos sistemas imunes podem ser deliberadamente paralisados (*imunossuprimidos*), a fim de prevenir a rejeição de órgãos transplantados. As doenças também podem prejudicar o sistema imune, em particular a infecção pelo HIV, vírus que ataca especificamente o sistema imune.

Dois linfócitos (em amarelo) atacando uma célula tumoral.

Hipersensibilidade

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **19-1** Definir *hipersensibilidade*.
- **19-2** Descrever o mecanismo da anafilaxia.
- **19-3** Comparar e contrastar anafilaxia sistêmica e localizada.
- **19-4** Explicar como os testes cutâneos para alergia funcionam.
- **19-5** Definir *dessensibilização* e *anticorpos de bloqueio*.
- **19-6** Descrever os mecanismos das reações citotóxicas e como elas podem ser induzidas por fármacos.
- **19-7** Descrever as bases dos sistemas dos grupos sanguíneos ABO e Rh.
- **19-8** Explicar a relação entre grupos sanguíneos, sangue, transfusões e doença hemolítica do recém-nascido.
- **19-9** Descrever o mecanismo das reações de imunocomplexo.
- **19-10** Descrever o mecanismo das reações celulares tardias e apresentar dois exemplos.

O termo **hipersensibilidade** refere-se a uma resposta antigênica maior do que aquela considerada normal; as alergias são um exemplo familiar. As respostas de hipersensibilidade ocorrem em indivíduos que foram *sensibilizados* por uma exposição prévia a um antígeno, o qual, nesse contexto, é frequentemente chamado de **alérgeno**. Quando uma pessoa previamente sensibilizada é exposta novamente ao antígeno, seu sistema imune reage a ele de modo prejudicial. Os quatro principais tipos de reações de hipersensibilidade, resumidos na **Tabela 19.1**, são as reações anafilática, citotóxica, de imunocomplexo e celular (ou do tipo tardia).

Alergias e o microbioma

A incidência de alergias alimentares e ambientais está aumentando nas nações desenvolvidas. A *hipótese da higiene* sugere que limitar a exposição de crianças a bactérias e parasitos pode diminuir a tolerância imune e a capacidade do organismo de enfrentar antígenos inócuos, como alimentos ou pólen. A microbiota residente, localizada no interior do corpo humano, também está sendo estudada como um fator relacionado a determinadas doenças autoimunes. Para mais detalhes, ver o quadro **Panorama** sobre o microbioma humano, nas páginas 518 a 519.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Todas as respostas imunes são benéficas? **19-1**

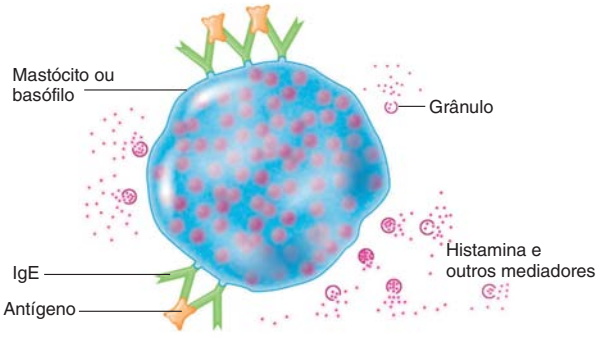
Reações tipo I (anafiláticas)

As reações tipo I, ou anafiláticas, geralmente ocorrem de 2 a 30 minutos após uma pessoa sensibilizada a um antígeno ser exposta novamente a ele. O termo *anafilaxia* significa "o oposto de protegido", do prefixo *ana-*, que significa contra, e do termo grego *phylaxis,* que significa proteção. A **anafilaxia** é um termo inclusivo para as reações causadas quando determinados antígenos se combinam a anticorpos IgE. As respostas anafiláticas podem ser *reações sistêmicas*, as quais provocam choque e dificuldades respiratórias, sendo muitas vezes fatais, ou *reações localizadas*, as quais incluem as alergias comuns, como a rinite alérgica, a asma e a urticária (áreas da pele ligeiramente edemaciadas, geralmente avermelhadas e irritadas).

Os anticorpos IgE produzidos em resposta a um antígeno, como o veneno de inseto ou o pólen de plantas, ligam-se às superfícies de células, como os mastócitos e os basófilos. Esses dois tipos celulares são semelhantes morfologicamente e em suas contribuições para as reações alérgicas. Os **mastócitos** são principalmente prevalentes nas mucosas, no tecido conectivo da pele e do trato respiratório, circundando os vasos sanguíneos. O nome vem da palavra alemã *mastzellen*, que significa "bem alimentado"; os mastócitos são preenchidos com grânulos que, outrora, acreditava-se erroneamente terem sido ingeridos (**Figura 19.1a**). Os **basófilos** recrutados para o sítio de uma infecção circulam na corrente sanguínea, onde representam pouco menos de 1% dos leucócitos. Ambas as células são preenchidas por grâ-

Tabela 19.1 Tipos de hipersensibilidade

Tipo de reação	Período antes dos sinais clínicos	Características	Exemplos
Tipo I (anafilática)	< 30 min	A IgE liga-se aos mastócitos ou basófilos; causa a desgranulação do mastócito ou basófilo e a liberação de substâncias reativas, como a histamina	Choque anafilático por injeções e picadas de insetos; condições alérgicas comuns, como rinite alérgica, asma
Tipo II (citotóxica)	5-12 horas	O antígeno causa a formação de anticorpos IgM e IgG que se ligam à célula-alvo; quando combinada com a ação do complemento, destrói a célula-alvo	Reações de transfusão; incompatibilidade de Rh
Tipo III (imunocomplexo)	3-8 horas	Anticorpos e antígenos formam complexos que causam uma inflamação prejudicial	Reação de Arthus, doença do soro
Tipo IV (celular tardia ou hipersensibilidade tardia)	24-48 horas	Antígenos ativam as células T_C para destruir a célula-alvo	Rejeição de tecidos transplantados; dermatite de contato, como a hera venenosa; certas doenças crônicas, como a tuberculose



(a) Os anticorpos IgE, produzidos em resposta a um antígeno, revestem os mastócitos e basófilos. Quando um antígeno preenche a lacuna entre as duas moléculas de anticorpos adjacentes de mesma especificidade, a célula sofre desgranulação, liberando histamina e outros mediadores.

(b) Mastócito desgranulado que reagiu com antígeno e liberou grânulos de histamina e outros mediadores reativos.

Figura 19.1 Os mecanismos da anafilaxia.

P A que tipos celulares os anticorpos IgE se ligam?

nulos que contêm uma variedade de substâncias químicas, chamadas de *mediadores*.

Os mastócitos e os basófilos podem ter até 500 mil sítios para a fixação de IgE. A região Fc (haste) de um anticorpo IgE (ver Figura 17.4, p. 473) pode se fixar a um desses sítios receptores específicos nessa célula, deixando livres dois sítios de ligação ao antígeno. Naturalmente, os monômeros de IgE fixados não serão específicos para o mesmo antígeno. Contudo, quando um antígeno, como o pólen de plantas, encontra dois anticorpos adjacentes com a mesma especificidade adequada, pode se ligar a um sítio de ligação ao antígeno em cada anticorpo, fazendo uma ponte no espaço entre eles. Essa ponte desencadeia a **desgranulação** do mastócito ou basófilo, a qual libera os grânulos localizados no interior dessas células, bem como os mediadores que elas contêm (Figura 19.1b).

Esses mediadores produzem os efeitos desagradáveis e nocivos de uma reação alérgica. O mediador mais conhecido é a **histamina**. A liberação de histamina aumenta a permeabilidade e a distensão dos capilares sanguíneos, resultando em edema (inchaço) e eritema (vermelhidão). Outros efeitos incluem o aumento da secreção de muco (p. ex., coriza) e da contração das células musculares lisas, que resulta em dificuldade para respirar nos brônquios respiratórios.

Outros mediadores incluem os **leucotrienos** de vários tipos e as **prostaglandinas**. Esses mediadores não estão pré-formados e estocados em grânulos, mas são sintetizados pela célula ativada por um antígeno. Uma vez que os leucotrienos tendem a causar contrações prolongadas de certos músculos lisos, suas ações contribuem para os espasmos dos brônquios, que ocorrem durante os ataques de asma. As prostaglandinas afetam os músculos lisos do sistema respiratório e aumentam a secreção de muco.

Coletivamente, todos esses mediadores funcionam como agentes quimiotáticos que, em poucas horas, atraem neutrófilos e eosinófilos para o local da célula desgranulada.

Anafilaxia sistêmica

Na virada do século XX, dois biólogos franceses estudavam as respostas de cães ao veneno da água-viva. Grandes doses do veneno geralmente matavam os cães, mas em certas ocasiões alguns cães sobreviviam às injeções. Esses cães sobreviventes foram utilizados para repetir os experimentos com o veneno, e os resultados foram surpreendentes. Mesmo uma dose muito pequena do veneno, que seria quase inócua, matava os cães. Eles apresentavam dificuldades respiratórias, entravam em choque, devido ao colapso do sistema circulatório, e morriam rapidamente. A esse fenômeno foi dado o nome de *choque anafilático*.

A **anafilaxia sistêmica** (ou *choque anafilático*) pode surgir quando um indivíduo sensibilizado a um antígeno é exposto a ele novamente. Mesmo uma pequena dose do antígeno em questão pode causar uma reação sistêmica em alguns indivíduos sensibilizados. Antígenos injetados são mais prováveis de provocar uma resposta drástica do que antígenos introduzidos por outras portas de entrada. A liberação dos mediadores provoca a dilatação dos vasos sanguíneos periféricos distribuídos ao longo

Caso clínico: quem é você?

Malik, um bebê de 10 dias de idade, acabou de receber alta da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) após uma cirurgia cardíaca para reparo de um defeito no coração. Ao trocar a fralda de Malik, a mãe percebe uma erupção nas nádegas dele. Supondo ser uma assadura, a mãe de Malik trata a área com pomada para assaduras e não pensa mais no assunto. À medida que o dia progride, o exantema dissemina-se para o rosto de Malik, dando-lhe a aparência de ter sido esbofeteado. No momento em que os pais de Malik chegam ao departamento de emergência (DE) com o bebê, o exantema apresenta coloração "vermelho lagosta" e já havia se disseminado por todo o seu corpo.

O que está causando o exantema de Malik? Leia mais para descobrir.

517 521 531 534 544

PANORAMA

Microbioma humano e IBD

O Projeto Microbioma Humano utiliza o sequenciamento genético para o estudo das correlações entre as mudanças no microbioma e a doença inflamatória intestinal.

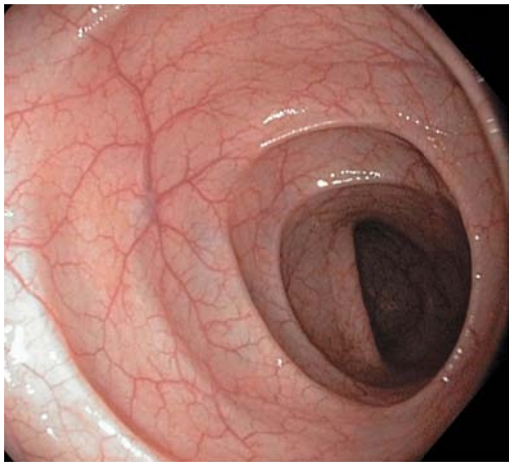
Os nossos corpos são conjuntos complexos de ecossistemas com segmentos que mantêm contato com o meio externo, cada um deles apresentando a sua própria população microbiana. A nossa relação com a microbiota intestinal é geralmente comensal ou mutualística. No entanto, uma mudança na microbiota pode resultar em disbiose, desequilíbrio que causa efeitos adversos no ser humano. Por exemplo, *Clostridium difficile,* ou C-diff, é normalmente um componente secundário da microbiota intestinal normal. Contudo, quando a terapia antibiótica elimina a microbiota normal, C-diff prolifera, produzindo duas toxinas que provocam uma inflamação significativa e a produção de gás nos intestinos.

A disbiose poderia ser a causa das doenças inflamatórias intestinais (IBD, de *inflammatory bowel diseases*)?

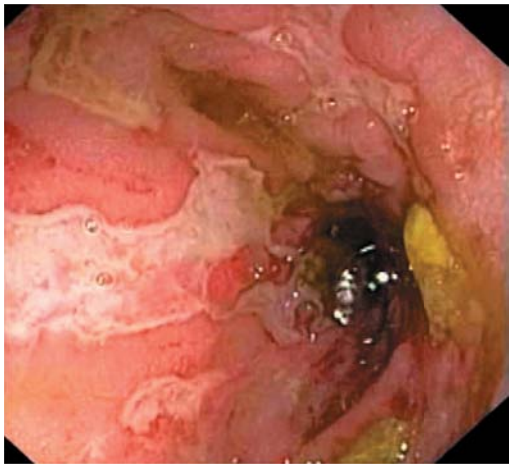
Atualmente, a disbiose está sendo muito estudada como possível causa de doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerativa e a doença de Crohn. A fundamentação lógica para essa hipótese se baseia no fato de que alguns produtos metabólicos da microbiota normal, como o butirato, exercem um efeito anti-inflamatório no organismo.

A doença de Crohn, cujos sintomas incluem o edema do trato GI, é frequentemente caracterizada por quantidades excessivas das citocinas fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, de *tumor necrosis factor alpha*) e interleucina 12 (IL-12). Os pesquisadores admitem a hipótese de que esse excesso possa resultar de uma perturbação no equilíbrio da microbiota normal, que, em condições normais, manteria as citocinas inflamatórias sob controle.

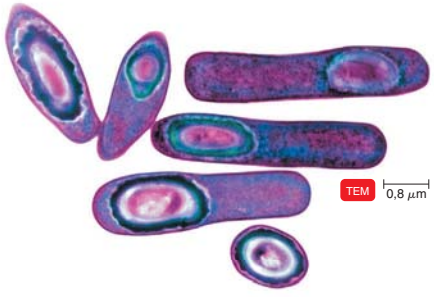
Outro indício que está sendo investigado acerca da ligação entre a IBD e a microbiota é que essas doenças são mais comuns nos países desenvolvidos do que nos países subdesenvolvidos. O uso de antibióticos tende a ser maior nos países desenvolvidos. Estudos têm demonstrado que o microbioma pode não recuperar a sua diversidade completa após o tratamento com antibióticos, o que pode levar à perda de organismos que poderiam manter a inflamação sob controle.



Vista endoscópica de um colo do intestino saudável



Vista endoscópica de um colo do intestino inflamado e ulcerado de um paciente com doença de Crohn



À esquerda: a bactéria *Clostridium difficile*, ou C-diff, consegue proliferar quando os antibióticos eliminam a microbiota normal, provocando a inflamação dos intestinos.

Utilizando os micróbios no combate às doenças inflamatórias intestinais

Dr. Thomas Louie, da Universidade de Calgary, segura uma placa de petri de "pílulas de cocô", utilizadas para transplantes fecais. Crédito da foto: Associated Press

Abaixo, ovo de *Trichuris suis*, o tricurídeo de porco utilizado no tratamento da doença de Crohn

Os transplantes fecais mostraram-se bem-sucedidos no tratamento de infecções por *Clostridium difficile*

Os cientistas têm tratado com sucesso as infecções por C-diff e algumas IBD com transplantes fecais de microbiota. Os transplantes fecais envolvem a recuperação da microbiota intestinal de um indivíduo saudável (geralmente de um membro da família) e o transplante desse material para um paciente através de um enema, gastroscópio ou tubo nasojejunal, que é inserido pelo nariz e conduzido até o intestino delgado. Como essa técnica tem sido muito mais efetiva do que o tratamento com antibióticos, a FDA recentemente reduziu as restrições de uso em relação a esse procedimento.

Os pesquisadores estão em busca de métodos de transplante de microbiota que sejam mais palatáveis. O Dr. Thomas Louie, um especialista em doenças infecciosas da Universidade de Calgary, desenvolveu um método de administração dessa microbiota, utilizando pílulas circundadas por uma camada tripla de gel, a fim de impedir a sua degradação no estômago. Essas "pílulas de cocô" têm obtido sucesso no tratamento de seus pacientes com C-diff, e ele tem esperanças de que esse processo também possa ser utilizado para as IBD.

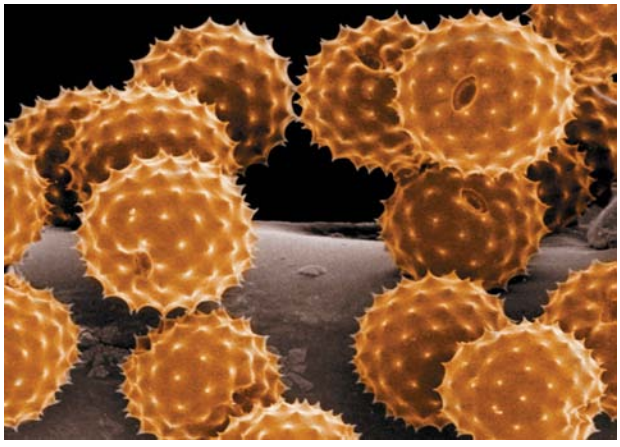
Tratamento da doença de Crohn com vermes

As diversas hipóteses sobre como a microbiota normal pode auxiliar o nosso sistema imune têm estimulado o desenvolvimento de alguns tratamentos curiosos. Um estudo clínico, realizado na Universidade de Iowa, em que pacientes com doença Crohn foram tratados com ovos de tricurídeos de porcos, demonstrou uma taxa de remissão de 73%.

CONCEITOS-CHAVE

- A microbiota normal é importante na manutenção de um sistema imune saudável. **(Ver Capítulo 14, "Relações entre a microbiota normal e o hospedeiro", pp. 391-393.)**
- O Projeto Microbioma Humano está sequenciando os genes que codificam para o RNA ribossomal 16S, a fim de auxiliar os cientistas na catalogação da microbiota normal de difícil cultura e na identificação em laboratório. **(Ver Capítulo 9, "Projetos Genoma", p. 252.)**
- *Trichuris suis* é um verme redondo relacionado a *T. trichiura*. **(Ver Capítulo 12, "Nematódeos", p. 349.)**
- As doenças inflamatórias são caracterizadas por uma elevação nas quantidades de citocinas produzidas pelas células T auxiliares, incluindo o fator de necrose tumoral alfa e interleucinas. **(Ver Capítulo 16, "Inflamação", pp. 452-455.)**

Os helmintos, como os tricurídeos, suprimem determinadas vias das células T auxiliares – as vias exatas que são hiperativas na doença de Crohn. Como os vermes não colonizam os seres humanos, o tratamento deve ser periodicamente repetido para manter o seu efeito.



(a) Micrografia de grãos de pólen

(b) Micrografia de um ácaro doméstico em um tecido

Figura 19.2 Anafilaxia localizada. Antígenos como esses inalados são a causa mais comum da anafilaxia localizada.

P Compare anafilaxia sistêmica e anafilaxia localizada.

do corpo, resultando em queda da pressão sanguínea (choque). Essa reação pode ser fatal em alguns minutos. Há pouco tempo para agir quando alguém desenvolve anafilaxia sistêmica. O tratamento, em geral, envolve a autoadministração de uma seringa previamente preenchida de epinefrina, fármaco que contrai os vasos sanguíneos e eleva a pressão sanguínea. Nos Estados Unidos, 50 a 60 pessoas morrem a cada ano de choque anafilático causado por picadas de inseto.

Talvez você conheça alguém que reage desse modo à penicilina. Nessas pessoas, a penicilina, que é um hapteno (não pode induzir a formação de anticorpos por si só; ver Capítulo 17), combina-se com uma proteína sérica transportadora. Só depois dessa combinação a penicilina se torna imunogênica. A alergia à penicilina ocorre em aproximadamente 2% da população. Testes cutâneos para a sensibilidade à penicilina podem ser realizados. Pacientes que apresentam um teste cutâneo positivo podem ser dessensibilizados (ver p. 521) por uma série de administrações orais de doses crescentes de penicilina V. O intervalo entre as doses é de apenas 15 minutos, e o procedimento é concluído em quatro horas. A dessensibilização é efetiva apenas para uma série ininterrupta de penicilina imediatamente após o procedimento. A alergia à penicilina também inclui o risco de exposição a outros fármacos relacionados, como o carbapenemo (p. 558).

Anafilaxia localizada

Enquanto a sensibilização a antígenos injetados é uma causa comum de anafilaxia sistêmica, a **anafilaxia localizada** está geralmente associada a antígenos que são ingeridos (alimentos) ou inalados (pólen) (**Figura 19.2a**). Os sintomas dependem principalmente da via pela qual o antígeno entra no organismo.

Nas alergias envolvendo o sistema respiratório superior, como a rinite alérgica, a sensibilização normalmente envolve os mastócitos das membranas mucosas do trato respiratório superior. O antígeno trazido pelo ar pode ser um material comum do ambiente, como pólen de plantas, esporos fúngicos, fezes de ácaros domésticos (Figura 19.2b) ou escamas de animais.[1] Os sintomas típicos são olhos lacrimejantes e coçando, cavidades nasais congestionadas, tosse e espirro. Fármacos anti-histamínicos, que competem pelos sítios do receptor de histamina, geralmente são utilizadas para tratar esses sintomas.

A asma é uma reação alérgica que afeta principalmente o trato respiratório inferior. Sintomas como chiado e respiração ofegante são causados pela contração dos músculos lisos nos brônquios.

Por razões desconhecidas, a asma tem se tornado quase uma epidemia, afetando cerca de 10% das crianças na sociedade ocidental, embora muitas vezes esse número seja superior. A *hipótese da higiene,* descrita anteriormente, pode ser um fator relacionado ao aumento da incidência de asma. O estresse mental ou emocional também pode ser um fator contribuinte para desencadear um ataque. Os sintomas da asma normalmente são controlados pelo uso de *sprays* de inalação. O Xolair (omalizumab) é um medicamento recém-disponível no mercado, contudo é um tratamento de alto custo para as asmas alérgicas graves. Ele atua bloqueando a IgE.

Os antígenos que entram no organismo via trato gastrintestinal também podem sensibilizar um indivíduo. Com frequência, as chamadas alergias alimentares talvez não estejam relacionadas à hipersensibilidade, sendo mais precisamente descritas como *intolerâncias alimentares*. Por exemplo, muitas

[1] *Escama* é um termo geral utilizado para designar partículas microscópicas oriundas do pelo ou da pele de animais. Um gato, por exemplo, carrega consigo cerca de 100 mg de escamas em sua pelagem e perde cerca de 0,1 mg por dia. Isso se acumula nos sofás e no carpete. Pessoas com alergia a camundongos, gerbo e outros animais pequenos similares tem maior probabilidade de serem alérgicas aos componentes da urina desses animais, que se acumula nas gaiolas.

Figura 19.3 Um teste cutâneo para a identificação de alérgenos. Gotas de fluido contendo substâncias-teste são colocadas sobre a pele. Uma leve arranhadura é feita com uma agulha, de modo a permitir que as substâncias penetrem na pele. Vermelhidão e edema no local identificam a substância como causa provável de uma reação alérgica.

P O que é inoculado na pele em um teste cutâneo?

pessoas são incapazes de digerir a lactose no leite, pois não têm a enzima que degrada esse dissacarídeo do leite. A lactose entra no intestino, onde osmoticamente retém o fluido, causando diarreia.

O distúrbio gastrintestinal é um sintoma comum das alergias alimentares, mas também pode resultar de muitos outros fatores. As urticárias são mais características de uma alergia alimentar verdadeira, e a ingestão do antígeno pode causar anafilaxia sistêmica. Já houve registro de morte quando uma pessoa sensível a peixe ingeriu batatas fritas preparadas em óleo previamente utilizado para fritar peixe. Os testes cutâneos não são indicadores confiáveis para o diagnóstico de alergias alimentares, e testes inteiramente controlados para hipersensibilidade a alimentos ingeridos são difíceis de serem realizados. Apenas oito alimentos são responsáveis por 97% das alergias relacionadas a alimentos: ovos, amendoins, nozes, leite, soja, peixe, trigo e ervilhas. A maioria das crianças que apresentam alergia a leite, ovo, trigo e soja desenvolve tolerância à medida que envelhecem, mas as reações a amendoins, nozes e frutos do mar tendem a persistir.

Estima-se que 1,5 milhão de norte-americanos sejam alérgicos a amendoins, e cerca de 100 mortes ocorrem anualmente. Portanto, estudos importantes sobre esse problema estão em andamento, incluindo fármacos e vacinas para o desenvolvimento de amendoins menos alergênicos. É interessante notar que, na China, há uma incidência relativamente baixa de alergia a amendoins, embora sejam comuns nas comidas chinesas. A razão pode estar no fato de que a comida chinesa envolve o cozimento e a fritura em baixas temperaturas, enquanto o ato de tostar os amendoins concentra as suas propriedades alérgicas. Algumas crianças que apresentam um nível relativamente baixo de IgE específica para amendoim podem superar a sua alergia ao alimento.

Os sulfitos, aos quais muitas pessoas são alérgicas, são um problema frequente. Seu uso é comum em alimentos e bebidas e, embora as embalagens de alimentos devam indicar sua presença, na prática é difícil de evitá-los. Um produto alimentar pode entrar em contato com um alérgeno de alimento pelo processamento ou pelos utensílios de cozinha previamente utilizados para outros alimentos. Em um relatório da FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos, 25% dos confeitos, sorvetes e doces revelaram-se positivos para alérgenos do amendoim, embora o amendoim não estivesse discriminado nos rótulos dos produtos. Nos Estados Unidos, estima-se que 200 pessoas morram por ano de reações alérgicas graves a alimentos.

Prevenção de reações anafiláticas

Alguns indivíduos apresentam uma reação alérgica após o consumo de uma variedade de alimentos e podem não saber exatamente a qual alimento eles são sensíveis. Em alguns casos, os testes cutâneos podem ser úteis no diagnóstico (**Figura 19.3**). Esses testes, os quais também são utilizados para outros tipos de alergias que não as alimentares, envolve a inoculação de pequenas quantidades do antígeno suspeito logo abaixo da epiderme. A sensibilidade ao antígeno é indicada por uma rápida reação inflamatória, que produz vermelhidão, edema e irritação no local de inoculação. Essa pequena área afetada é chamada de *pápula*.

Após o antígeno responsável ter sido identificado, a pessoa pode evitar o contato com ele ou passar por um processo de **dessensibilização**. Em geral, esse procedimento consiste em uma série de dosagens gradualmente crescentes do antígeno, as quais são injetadas com cuidado sob a pele. O objetivo é causar a produção de anticorpos IgG, em vez de IgE, na esperança de que os anticorpos IgG, circulantes atuem como *anticorpos bloqueadores*, para interceptar e neutralizar os antígenos, antes que possam reagir com a IgE ligada à célula. A dessensibilização não é um procedimento sempre bem-sucedido, mas é eficaz em 65 a 75% das pessoas cujas alergias são induzidas por antígenos inalados, e em 97% das pessoas alérgicas a toxinas de insetos.

Caso clínico

O médico do departamento de emergência rapidamente descarta a possibilidade de ser eritema infeccioso (quinta doença), uma vez que o exantema não se iniciou na face. (A quinta doença é uma enfermidade viral; um dos primeiros sintomas é um exantema facial.) Malik não apresenta outros sintomas (p. ex., dificuldade para respirar, pressão sanguínea baixa) que indicariam reação anafilática. Ao conversar com os pais dele, o médico descobre que Malik passou recentemente por uma cirurgia para o reparo de um defeito no coração e recebeu uma transfusão sanguínea de rotina. Durante a cirurgia, descobriu-se que Malik não possui o timo.

Qual é o papel do timo? (Dica: ver Capítulo 17.)

517 521 531 534 544

Tabela 19.2 O sistema de grupo sanguíneo ABO

Grupo sanguíneo	Antígenos do eritrócito ou hemácia	Ilustração	Anticorpos plasmáticos	Células que podem ser recebidas	Frequência (% população dos Estados Unidos)		
					Branco	Negro	Asiático
A	A		Anti-B	A, O	41	27	28
B	B		Anti-A	B, O	9	20	27
AB	A e B		Nem anticorpos anti-A, nem anti-B	A, B, AB, O	3	4	5
O	Nenhum (nem A, nem B)		Anti-A e Anti-B	O	47	49	40

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Em quais tecidos são encontrados os mastócitos, que são os principais responsáveis por reações alérgicas, como a rinite alérgica? **19-2**
- O que oferece maior risco à vida: a anafilaxia sistêmica ou a localizada? **19-3**
- Como podemos saber se uma pessoa é sensível a um alérgeno em particular, como o pólen das plantas? **19-4**
- Quais tipos de anticorpos precisam ser bloqueados para se dessensibilizar uma pessoa propensa a alergias? **19-5**

Reações tipo II (citotóxicas)

As reações tipo II (citotóxicas) geralmente envolvem a ativação do complemento pela combinação de anticorpos IgG ou IgM com uma célula antigênica. Essa ativação estimula o complemento a causar a lise da célula afetada, que pode ser uma célula estranha ou uma célula do hospedeiro que carreia um determinante antigênico estranho (p. ex., um fármaco) em sua superfície. O dano celular adicional pode ser causado em 5 a 8 horas pela ação dos macrófagos e de outras células que atacam as células recobertas com anticorpo.

As reações de hipersensibilidade citotóxicas mais conhecidas são as *reações de transfusão*, nas quais as hemácias são destruídas, como resultado da reação com os anticorpos circulantes. Entre essas reações estão os sistemas de grupo sanguíneo que incluem os antígenos ABO e Rh.

O sistema de grupo sanguíneo ABO

Em 1901, Karl Landsteiner descobriu que o sangue humano podia ser agrupado em quatro diferentes tipos principais, designados A, B, AB e O. Esse método de classificação é chamado de **sistema de grupo sanguíneo ABO**. Desde então, outros sistemas de grupos sanguíneos, como o sistema de Lewis e o sistema MN, foram descobertos, mas a nossa discussão será limitada aos dois mais conhecidos, os sistemas ABO e Rh. As principais características do sistema de grupo sanguíneo ABO estão resumidas na **Tabela 19.2**.

O tipo sanguíneo ABO de uma pessoa depende da presença ou ausência de antígenos carboidratos, localizados na membrana celular das hemácias (RBCs, de *red blood cells*). As células do tipo sanguíneo O não possuem os antígenos A e B. A Tabela 19.2 mostra que o plasma dos indivíduos de determinado tipo sanguíneo, como o A, tem anticorpos contra o tipo sanguíneo alternativo, anticorpos anti-B. Presume-se que esses anticorpos sejam produzidos em resposta a microrganismos e gêneros alimentícios que apresentem determinantes antigênicos muito similares aos antígenos do grupo sanguíneo. Indivíduos com células do tipo AB não têm anticorpos contra os antígenos A ou B no plasma. As pessoas do tipo O têm anticorpos contra ambos os antígenos, A e B. (Os bancos de sangue são discutidos no quadro do Capítulo 25, p. 730.)

A transfusão é incompatível, quando um sangue do tipo B é transfundido para uma pessoa do tipo sanguíneo A, os antígenos nas células do tipo B reagirão com os anticorpos anti-B do soro do recipiente. Essa reação antígeno-anticorpo ativa o complemento, que, por sua vez, causa a lise das hemácias do doador assim que entram no sistema do recipiente.

Tem sido observada uma relação entre os tipos sanguíneos e determinadas doenças, a qual pode estar relacionada a uma distorção dos tipos sanguíneos na população de certas áreas geográficas. Por exemplo, pessoas com sangue tipo O são mais suscetíveis à incidência e gravidade da cólera e de outras diarreias, ao passo que pessoas com sangue tipo B são menos afetadas. Essa tendência parece refletir nos tipos sanguíneos encontrados no subcontinente indiano, onde o tipo B é comum, e o tipo O é menos comum que em outras regiões. A Islândia apresenta uma porcentagem relativamente baixa dos tipos sanguíneos A e AB.

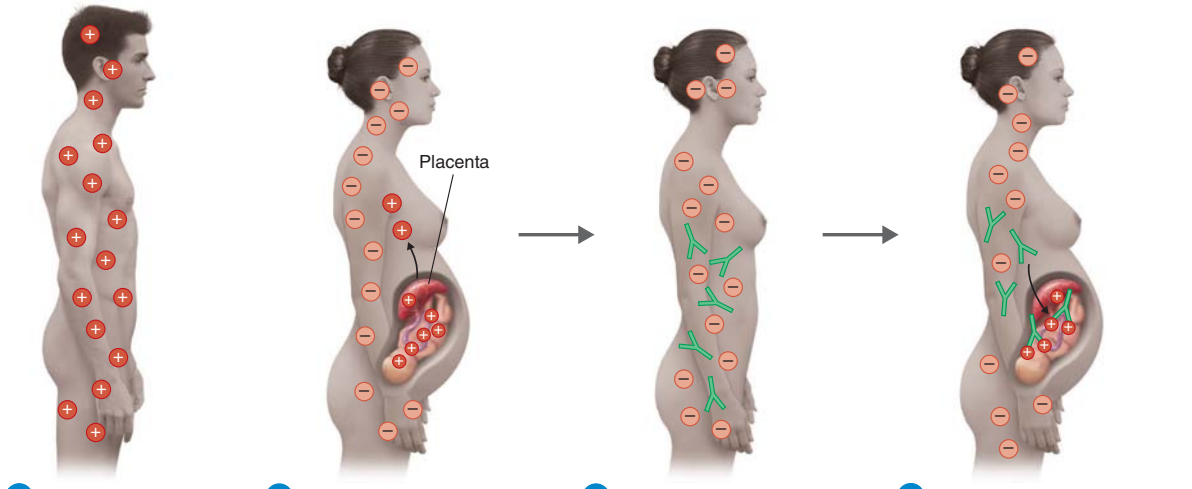


Figura 19.4 Doença hemolítica do recém-nascido.

P Quais tipos de anticorpos cruzam a placenta?

A possível causa é a maior suscetibilidade desses tipos sanguíneos a uma sucessão de epidemias de varíola dentro dessa população geograficamente restrita. Mais da metade da população da África tropical é do tipo O, que tende a ser afetado pela malária de um modo menos grave.

O sistema de grupo sanguíneo Rh

Na década de 1930, pesquisadores descobriram a presença de um antígeno de superfície diferente nas hemácias humanas. Logo após terem injetado coelhos com hemácias de macacos Rhesus, o soro do coelho apresentava anticorpos dirigidos contra as células sanguíneas do macaco, mas que também aglutinavam algumas hemácias humanas. Isso indicava que um antígeno em comum estava presente tanto nas hemácias humanas quanto nas hemácias dos macacos. O antígeno foi chamado de **fator Rh** (*Rh*, de *Rhesus monkey*). Aproximadamente 85% da população cujas células possuem esse antígeno são chamadas de Rh^+; aquelas sem esse antígeno nas hemácias (cerca de 15%) são Rh^-. Os anticorpos que reagem com o antígeno Rh não ocorrem naturalmente no soro dos indivíduos Rh^-, porém a exposição a esse antígeno pode sensibilizar o sistema imune a produzir anticorpos anti-Rh.

Transfusões sanguíneas e incompatibilidade de Rh Se o sangue de um doador Rh^+ é transfundido a um recipiente Rh^-, as hemácias do doador estimulam a produção de anticorpos anti-Rh no recipiente. Se o recipiente receber, então, hemácias Rh^+ em uma transfusão posterior, uma reação hemolítica rápida e grave se desenvolverá.

Doença hemolítica do recém-nascido As transfusões de sangue não são a única forma pela qual uma pessoa Rh^- pode se tornar sensível ao sangue Rh^+. Quando uma mulher Rh^- e um homem Rh^+ geram uma criança, existe uma chance de 50% de que a criança seja Rh^+ (**Figura 19.4**). Se a criança for Rh^+, a mãe Rh^- poderá se tornar sensível a esse antígeno durante o parto, quando as membranas placentárias se rompem e as hemácias Rh^+ fetais entram na circulação materna, o que induz o organismo da mãe a produzir anticorpos anti-Rh do tipo IgG. Se o feto de uma gravidez posterior for Rh^+, os anticorpos anti-Rh da mãe atravessarão a placenta e destruirão as hemácias fetais. O corpo do feto responde a esse ataque imune pela produção de grandes quantidades de hemácias imaturas, chamadas de eritroblastos. Assim, o termo *eritroblastose fetal* era utilizado anteriormente para descrever o que hoje é chamado de **doença hemolítica do recém-nascido** (**DHRN**). Antes do nascimento de um feto com essa condição, a circulação materna remove grande parte dos produtos tóxicos da desintegração das hemácias fetais. Após o nascimento, entretanto, o sangue fetal não é mais purificado pela mãe, e o recém-nascido desenvolve icterícia e anemia grave.

Atualmente, a DHRN, em geral, é prevenida pela imunização passiva da mãe Rh^- no momento do parto de uma criança Rh^+ com anticorpos anti-Rh, que estão disponíveis comercialmente (RhoGAM). Esses anticorpos anti-Rh se combinam com qualquer hemácia fetal Rh^+ que tenha entrado na circulação sanguínea materna, de forma que é muito pouco provável que ela se torne sensibilizada ao antígeno Rh. Se a doença não for prevenida, o sangue Rh^+ do recém-nascido, contaminado com

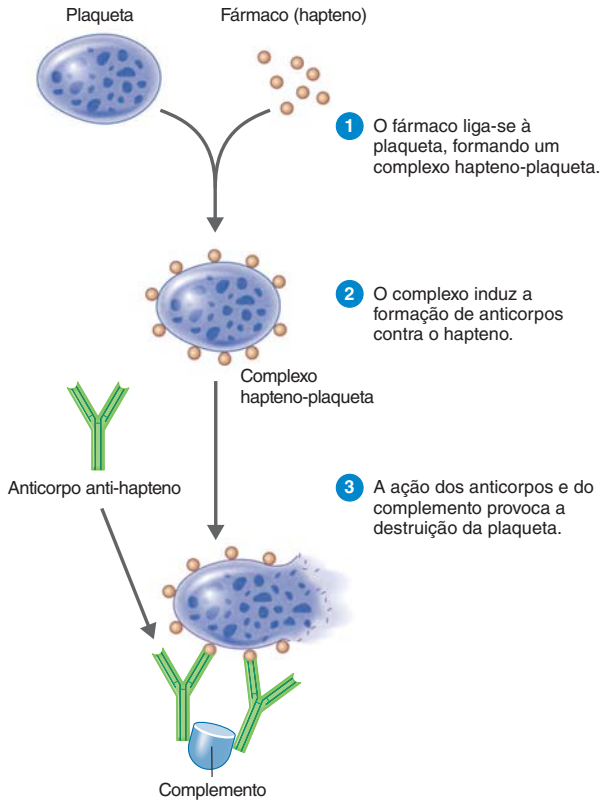


Figura 19.5 Púrpura trombocitopênica induzida por fármacos. As moléculas de um fármaco, como a quinina, acumulam-se na superfície de uma plaqueta e estimulam uma resposta imune, que destrói a plaqueta.

P O que, de fato, destrói as plaquetas na púrpura trombocitopênica?

anticorpos maternos, deve ser substituído por transfusão de sangue não contaminado.

Reações citotóxicas induzidas por fármacos

As plaquetas (trombócitos) são corpos minúsculos semelhantes a células que são destruídos por reações citotóxicas induzidas por fármacos na doença chamada de **púrpura trombocitopênica**. As moléculas dos fármacos geralmente são haptenos, uma vez que elas são muito pequenas para serem antigênicas por si mesmas. Na situação ilustrada na **Figura 19.5**, uma plaqueta torna-se revestida por moléculas de um fármaco (a quinina é um exemplo comum), e a combinação resultante é antigênica. Os anticorpos e o complemento são necessários para causar a lise da plaqueta. Uma vez que as plaquetas são necessárias para a coagulação sanguínea, sua perda resulta em hemorragia, que aparece na pele como manchas de cor roxa (púrpura).

Os fármacos podem se ligar de modo semelhante às hemácias ou aos leucócitos, causando hemorragia local e produzindo sintomas descritos como manchas de "bolinho de amoras" na pele. A destruição de causa imune dos leucócitos granulócitos é chamada de **agranulocitose** e afeta as defesas fagocíticas do organismo. Quando hemácias são destruídas da mesma maneira, a condição é denominada **anemia hemolítica**.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Além de um alérgeno e um anticorpo, o que mais é necessário para precipitar uma reação citotóxica? **19-6**
- Quais são os antígenos localizados nas membranas celulares do sangue do tipo O? **19-7**
- Se um feto Rh^+ pode ser destruído por anticorpos anti-Rh maternos, por que essa destruição nunca ocorre durante a primeira gestação? **19-8**

Reações tipo III (imunocomplexos)

As reações tipo III envolvem anticorpos contra antígenos solúveis circulantes no soro. (Em contrapartida, as reações tipo II são dirigidas contra antígenos localizados nas superfícies das células ou dos tecidos.) Os complexos antígeno-anticorpo são depositados em órgãos e causam dano inflamatório.

Os **imunocomplexos** formam-se apenas quando certas proporções de antígeno e anticorpo são atingidas. Os anticorpos envolvidos geralmente são IgG. Um excesso significativo de anticorpos leva à formação de complexos de fixação do complemento, que são rapidamente removidos do organismo por fagocitose. Quando há um excesso significativo de antígenos, formam-se complexos solúveis que não fixam o complemento e não causam inflamação. Entretanto, quando existe certa proporção antígeno-anticorpo, geralmente com um leve excesso de antígenos, os complexos solúveis que se formam são pequenos e escapam da fagocitose.

A **Figura 19.6** ilustra as consequências. Esses complexos circulam no sangue, passam entre as células endoteliais dos

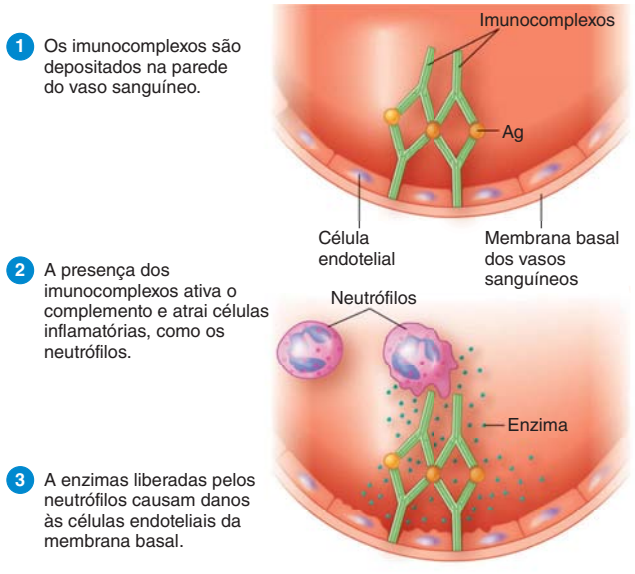


Figura 19.6 Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos.

P Cite uma doença causada por imunocomplexo.

vasos sanguíneos e ficam presos na membrana basal sob as células. Nesse local, eles podem ativar o complemento e causar uma reação inflamatória transitória: atraindo neutrófilos que liberam enzimas. A introdução repetida do mesmo antígeno pode levar a reações inflamatórias mais graves, resultando em dano às células endoteliais da membrana basal em um período de 2 a 8 horas.

A **glomerulonefrite** é uma condição patológica de imunocomplexos, geralmente resultante de uma infecção, que causa dano inflamatório aos glomérulos renais, os locais de filtração do sangue.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Os antígenos que causam reações de imunocomplexos são solúveis ou insolúveis? **19-9**

Reações tipo IV (celulares tardias)

Até este ponto, discutimos as respostas imunes humorais envolvendo IgE, IgG ou IgM. As reações do tipo IV envolvem as respostas imunes mediadas por células e são causadas principalmente por células T. As **reações celulares tardias** (ou **hipersensibilidade tardia**) não são aparentes por um dia ou mais. Um fator importante na demora é o tempo necessário para que as células T e os macrófagos migrem e se acumulem próximos aos antígenos exógenos. A rejeição aos transplantes é mais comumente mediada pelos linfócitos T citotóxicos (CTLs, de *cytotoxic T lymphocytes*), mas outros mecanismos podem estar envolvidos, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC, de *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) ou a lise mediada pelo complemento. Outro exemplo é descrito no quadro Foco clínico, na página 527.

Causas das reações celulares tardias

A sensibilização para as reações de hipersensibilidade tardia ocorre quando determinados antígenos exógenos, particularmente aqueles que se ligam às células nos tecidos, são fagocitados pelos macrófagos e, então, apresentados aos receptores localizados na superfície das células T. O contato entre os sítios antigênicos determinantes e a célula T apropriada provoca a proliferação desta célula em células T diferenciadas maduras e em células de memória.

Quando uma pessoa assim sensibilizada é exposta novamente ao antígeno, uma reação de hipersensibilidade tardia pode ocorrer. As células de memória da exposição inicial ativam as células T que, ao interagirem com o antígeno-alvo, liberam citocinas destrutivas. Além disso, algumas citocinas contribuem para a reação inflamatória ao antígeno exógeno, atraindo macrófagos para o local e ativando-os.

Hipersensibilidade tardia nas reações cutâneas

Uma reação de hipersensibilidade tardia que envolve a pele é o teste cutâneo comum para a tuberculose. Como a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* se encontra frequentemente localizada no interior de macrófagos, esse organismo pode estimular uma resposta imune mediada por células tardia. Como teste de triagem, os componentes proteicos das bactérias são injetados na pele. Se o recipiente tem (ou teve) uma infecção pela bactéria da tuberculose, uma reação inflamatória à injeção desses antígenos aparecerá na pele em 1 a 2 dias (ver Figura 24.9, p. 687); esse intervalo é típico das reações de hipersensibilidade tardia.

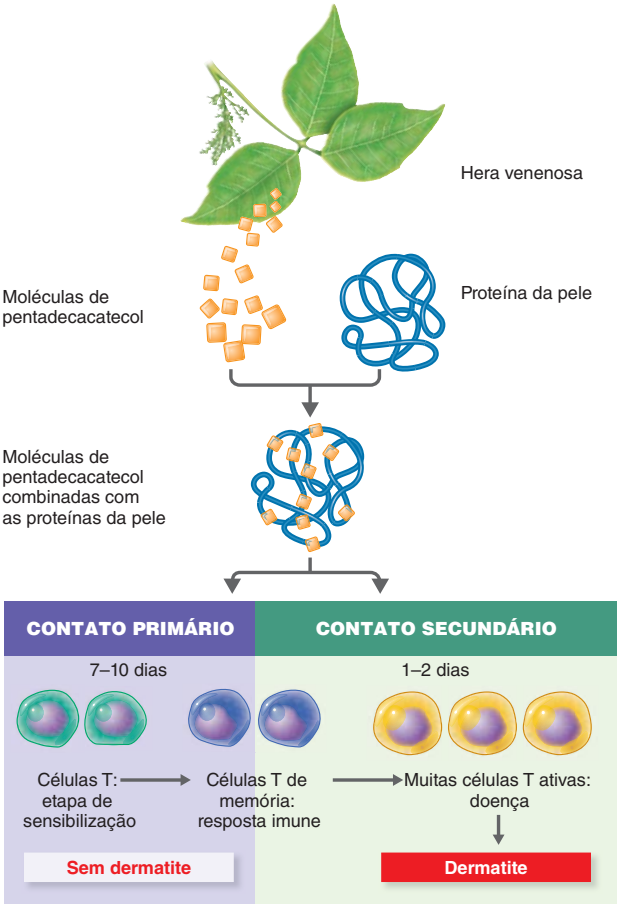


Figura 19.7 O desenvolvimento de alergia (dermatite alérgica de contato) aos catecóis da hera venenosa. O pentadecacatecol é uma mistura de catecóis, que são óleos secretados pela planta, que se dissolvem facilmente no óleo da pele, penetrando-a. Na pele, os catecóis atuam como haptenos – ou seja, eles se combinam com as proteínas da pele para se tornarem antigênicos e provocar uma resposta imune. O primeiro contato com a hera venenosa sensibiliza a pessoa suscetível, e a exposição subsequente resulta em dermatite de contato.

P Como os haptenos causam reações alérgicas?

A **dermatite alérgica de contato**, outra manifestação comum da hipersensibilidade tardia, geralmente é causada por haptenos que se combinam com as proteínas (principalmente o aminoácido lisina) na pele de algumas pessoas para produzir uma resposta imune. As reações à hera venenosa (**Figura 19.7**), a cosméticos e aos metais em bijuterias (principalmente o níquel) são exemplos comuns dessas alergias.

Figura 19.8 Dermatite alérgica de contato. A mão desta pessoa exibe um caso grave de dermatite de contato tardia resultante do uso de luvas cirúrgicas de látex.

P O que é dermatite alérgica de contato?

A exposição crescente ao látex em preservativos, em certos catéteres e em luvas usadas por profissionais da saúde tem resultado em uma percepção maior da hipersensibilidade ao látex. Morte por choque anafilático também pode ocorrer. Muitos hospitais agora restringem até mesmo a entrada de balões de látex.

Entre médicos e enfermeiros, 5 a 12% relatam este tipo de hipersensibilidade ao uso de luvas cirúrgicas de látex (**Figura 19.8**). Polímeros sintéticos como o vinil e, em particular, a nitrila são alternativas ao látex, mas mesmo as luvas de nitrila podem causar reações alérgicas. A maioria das luvas feitas de látex natural, assim como aquelas feitas de nitrila e neopreno, contém certos aditivos químicos, chamados de aceleradores. Os aceleradores químicos promovem a ligação cruzada, que auxilia na força e na elasticidade, mas têm sido associados às reações alérgicas. Um tipo de luva de nitrila sem aceleradores foi desenvolvido e cadastrado pela FDA (Food and Drug Administration) como dispositivo médico de Classe II, que pode ser rotulado como não alergênico. Outro tipo alternativo de luva foi aprovado recentemente. É um produto feito a partir do arbusto guaiúle, nativo de regiões áridas do sudoeste dos Estados Unidos. Ele não contém alérgenos do látex.

Muitas pessoas que, por alguma razão, desenvolvem alergia ao látex têm também alergia a certas frutas, mais comumente o abacate, a castanha, a banana e o kiwi. A tinta látex, entretanto, não representa uma ameaça de reações de hipersensibilidade. Apesar de seu nome, ela não apresenta látex natural, mas somente polímeros químicos sintéticos não alergênicos.

A identidade do fator ambiental que causa a dermatite geralmente pode ser determinada pelo *teste de contato*. Amostras de materiais suspeitos são aderidas com fitas adesivas à pele; após 48 horas, a área é examinada para identificar se houve inflamação.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a principal razão da demora em uma reação celular tardia? **19-10**

Doenças autoimunes

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

19-11 Descrever um mecanismo de autotolerância.

19-12 Dar um exemplo de doenças autoimune mediada por células, citotóxica e imunocomplexo.

Quando a ação do sistema imune ocorre em resposta a antígenos próprios e provoca danos aos próprios órgãos de uma pessoa, o resultado é uma **doença autoimune**. Mais de 40 doenças autoimunes foram identificadas. Embora relativamente raras, elas afetam cerca de 5% da população em países desenvolvidos.

Em torno de 75% dos casos de doenças autoimunes seletivamente afetam as mulheres. As razões para isso ainda estão sendo exploradas, mas as células B produtoras de autoanticorpos são mais abundantes nos camundongos fêmeas do que nos machos. Além disso, o número de células aumenta em camundongos fêmeas, à medida que elas envelhecem, mas permanece em níveis constantes nos machos. Os pesquisadores também descobriram que essas células são ativadas por meio de um receptor semelhante ao Toll codificado pelo cromossomo X. Como as mulheres têm dois cromossomos X (embora um seja normalmente silenciado), isso pode levá-las a expressarem níveis mais elevados de alguns genes do cromossomo X quando comparadas aos homens, que têm apenas um cromossomo X. Os tratamentos para as doenças autoimunes estão sendo aprimorados à medida que o conhecimento dos mecanismos que controlam as reações imunes também aumenta.

As doenças autoimunes ocorrem quando existe uma perda da **autotolerância**, a capacidade do sistema imune de diferenciar entre o próprio e o não próprio. No modelo aceito de modo geral, pelo qual as células T tornam-se capazes de diferenciar entre próprio e não próprio, as células adquirem essa capacidade durante sua passagem através do timo. Quaisquer células T que tenham como alvo as células hospedeiras são eliminadas pela *seleção tímica* durante esse período (como vimos no Capítulo 17, p. 479). Isso torna improvável que a célula T ataque as células de seu próprio tecido.

Nas doenças autoimunes, a perda da autotolerância leva à produção de anticorpos ou a uma resposta por células T sensibilizadas contra os antígenos do próprio tecido de uma pessoa. As reações autoimunes, e as doenças que elas causam, podem ser naturalmente citotóxicas, por imunocomplexo ou mediadas por células.

Reações autoimunes citotóxicas

A **doença de Graves** é uma condição na qual a glândula tireoide é estimulada a produzir quantidades elevadas dos hormônios da tireoide. Normalmente, a glândula hipófise no cérebro libera um hormônio, chamado de hormônio estimulador da tireoide (TSH, de *thyroid-stimulating hormone*). Contudo, na doença de Graves existe um mau funcionamento do sistema imune, e anticorpos anormais, que mimetizam o TSH, são liberados. Esses anticorpos anormais induzem a tireoide a produzir quantidades excessivas de hormônios, causando palpitações cardíacas, tremores e sudorese. Os sinais externos mais notáveis da doença são o bócio (um edema desfigurante da glândula tireoide no pescoço) e olhos marcadamente fixos e salientes.

FOCO CLÍNICO

Um exantema tardio

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os profissionais de saúde se perguntam quando determinam a causa dos sintomas de um paciente. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. Uma mulher de 65 anos com implantes de quadril e ombro fez uma consulta de rotina ao dentista. Ela pediu sua receita médica habitual de cefalotina. O enfermeiro-chefe prescreveu-lhe penicilina, dizendo ser um medicamento mais barato. Devido aos seus implantes de quadril e ombro, antibióticos foram prescritos para administração por 2 dias após qualquer procedimento odontológico.

Por que pacientes com implantes médicos são mais suscetíveis a infecções após intervenção odontológica?

2. Bactérias orais introduzidas na corrente sanguínea durante procedimentos odontológicos podem colonizar implantes médicos. O biofilme resultante pode ser uma fonte de infecções sistêmicas graves. A limpeza dos dentes ocorreu tranquilamente. Sete dias depois, a mulher desenvolveu exantema maculopapular nas pernas e no torso (ver a figura).

Quais são as causas mais prováveis do exantema, na ausência de febre ou outros sinais de infecção?

3. Um exantema ocorre provavelmente devido a uma reação alérgica.

Que perguntas você faria à paciente?

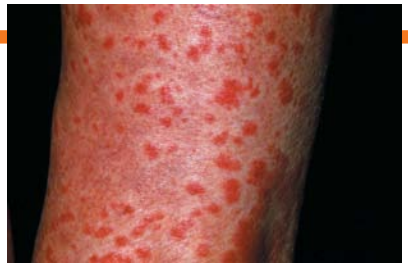
4. A paciente não havia ingerido nenhum alimento fora do comum, e também não havia usado agentes de limpeza ou roupas diferentes. Ela disse que a única coisa diferente que havia feito nos últimos 10 dias tinha sido tomar penicilina. O enfermeiro-chefe disse-lhe que essa não poderia ser a causa, pois as respostas à penicilina ocorrem em alguns minutos a horas logo após a exposição.

O enfermeiro-chefe estava correto?

5. As reações imediatas que ocorrem em minutos a horas indicam uma alergia mediada por anticorpos. Reações tardias, como a da paciente, que ocorrem dias ou semanas depois, indicam uma reação celular tipo IV.

Quais células são as responsáveis pela hipersensibilidade tipo IV? Quais anticorpos estão envolvidos na hipersensibilidade tipo I?

6. Células T sensibilizadas estão envolvidas nas reações de hipersensibilidade tardias, incluindo exantemas induzidos



por antibióticos. Anticorpos IgE específicos para fármacos são responsáveis pelas reações de hipersensibilidade imediata tipo I.

O que o enfermeiro-chefe deveria ter perguntado?

7. O enfermeiro-chefe deveria ter perguntado se a paciente tinha qualquer alergia a fármacos. Entretanto, neste caso, a paciente não tinha manifestado nenhum episódio anterior de alergia induzida por fármacos.

Essa foi a primeira exposição da paciente à penicilina?

8. As reações alérgicas não ocorrem na primeira exposição a um antígeno. A exposição prévia poderia ter ocorrido em alguma época da vida da paciente. Muitos imunologistas acreditam que o uso excessivo da penicilina há 40 anos atrás, para o tratamento de infecções bacterianas, resultou em um aumento da frequência das reações alérgicas. Entretanto, a maioria dos pacientes com história de alergia à penicilina tolerará cefalosporinas.

A **miastenia grave** é uma doença na qual os músculos se tornam progressivamente mais fracos. Ela é causada por anticorpos que recobrem os receptores de acetilcolina nas junções em que os impulsos nervosos encontram os músculos. Finalmente, os músculos que controlam o diafragma e a cavidade torácica podem falhar em receber os sinais nervosos necessários, resultando em parada respiratória e morte.

Ambas as doenças envolvem reações dos anticorpos contra antígenos na superfície celular, embora não haja destruição citotóxica das células.

Reações autoimunes por imunocomplexos

O **lúpus eritematoso sistêmico** é uma doença autoimune sistêmica envolvendo as reações por imunocomplexos, que afeta principalmente as mulheres. A etiologia da doença não é inteiramente compreendida, mas as pessoas afetadas produzem anticorpos dirigidos contra os componentes de suas próprias células, incluindo o DNA, o qual provavelmente é liberado durante a degradação normal dos tecidos, em particular a pele. Os efeitos mais prejudiciais da doença resultam do depósito de imunocomplexos nos glomérulos renais.

A **artrite reumatoide** incapacitante é uma doença na qual os imunocomplexos de IgM, IgG e complemento são depositados nas articulações. De fato, os imunocomplexos, chamados de *fatores reumatoides*, podem ser formados pela ligação da IgM à região Fc de uma IgG normal. Esses fatores são encontrados em 70% das pessoas que sofrem de artrite reumatoide. A inflamação crônica causada por essa deposição, por fim, produz danos graves à cartilagem e aos ossos articulares.

Reações autoimunes mediadas por células

A **esclerose múltipla** é uma das doenças autoimunes mais comuns, afetando principalmente adultos jovens. A maioria das pessoas com esclerose múltipla faz parte da população branca que vive em latitudes setentrionais; as mulheres apresentam duas vezes mais chances de desenvolver a doença. Trata-se de uma doença neurológica em que as células T e os macrófagos atacam a bainha de mielina dos nervos. Os sintomas variam des-

Tabela 19.3 Doenças relacionadas a antígenos leucocitários humanos (HLAs, de *human leukocyte antigens*) específicos

Doença	Aumento do risco de ocorrência com o HLA* específico	Descrição
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS		
Esclerose múltipla	5 vezes	Doença inflamatória progressiva que afeta o sistema nervoso
Febre reumática	4-5 vezes	Reação cruzada com anticorpos contra antígenos estreptocócicos
DOENÇAS ENDÓCRINAS		
Doença de Addison	4-10 vezes	Deficiência na produção de hormônios pela glândula suprarrenal
Doença de Graves	10-12 vezes	Transtorno no qual anticorpos ligados a determinados receptores na glândula tireoide provocam o aumento da glândula e a produção excessiva de hormônios
DOENÇAS MALIGNAS		
Linfoma de Hodgkin	1,4-1,8 vezes	Câncer dos linfonodos

*Comparado à população geral.

de fadiga e fraqueza a, em alguns casos, eventual paralisia grave. A doença progride lentamente ao longo de vários anos. Novos ataques que agravam a condição costumam ser intercalados por longos períodos de remissão. Existem evidências consideráveis de suscetibilidade genética, provavelmente oriunda não apenas de um único gene, mas sim de diversos genes que interagem. A etiologia da esclerose múltipla é desconhecida, mas evidências epidemiológicas indicam que provavelmente envolve algum agente infectivo ou agentes adquiridos no início da adolescência. O vírus Epstein-Barr (p. 381) frequentemente é mencionado como o principal suspeito. Não existe cura, porém tratamentos com interferons e vários fármacos que interferem com os processos imunes podem desacelerar significativamente a progressão dos sintomas.

O **diabetes melito dependente de insulina** é um distúrbio bem conhecido, causado pela destruição imunológica das células secretoras de insulina do pâncreas. As células T estão claramente envolvidas nessa doença; os animais com tendência genética a desenvolver o diabetes não o fazem quando seu timo é removido na infância.

A **psoríase**, condição clínica cutânea bastante comum, é um distúrbio autoimune caracterizado por coceira e manchas avermelhadas na pele espessa. Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem **artrite psoriática**. Várias terapias tópicas e sistêmicas, como corticosteroides e metotrexato, estão disponíveis para ajudar a controlar a psoríase da pele. A psoríase é considerada uma doença T_H1 e pode ser tratada efetivamente com imunossupressores que possuem como alvo as células T e, em particular, a citocina TNF-α (ver p. 453), um fator importante na inflamação. Para a artrite psoriática, bem como para a artrite reumatoide, os tratamentos mais efetivos são injeções de anticorpos monoclonais que inibem o TNF-α. Ver quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 17, na p. 471, e saiba mais sobre outro tratamento novo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual a importância da deleção clonal no timo? **19-11**
- Qual órgão é afetado na doença de Graves? **19-12**

Reações relacionadas ao complexo do antígeno leucocitário humano (HLA)

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

19-13 Definir *complexo HLA* e explicar a sua importância na suscetibilidade a doenças e nos transplantes de tecidos.

19-14 Explicar como um transplante é rejeitado.

19-15 Definir *sítio privilegiado*.

19-16 Discutir o papel das células-tronco nos transplantes.

19-17 Definir *autoenxerto, isoenxerto, aloenxerto* e *xenotransplante*.

19-18 Explicar como ocorre a doença do enxerto *versus* hospedeiro.

19-19 Explicar como a rejeição de um transplante pode ser prevenida.

As características genéticas hereditárias das pessoas são expressas não somente na cor de seus olhos e na forma de seus cabelos, mas também na composição das moléculas próprias em suas superfícies celulares. Algumas dessas moléculas são chamadas de **antígenos de histocompatibilidade**. Os genes que controlam a produção dessas moléculas próprias mais importantes chamados de **complexo principal de histocompatibilidade** (**MHC**, de *major histocompatibility complex*). Em seres humanos, esses genes são chamados de **complexo do antígeno leucocitário humano** (**HLA**, de *human leukocyte antigen*). Encontramos essas moléculas próprias no Capítulo 17 (p. 475), em que vimos que grande parte dos antígenos pode estimular uma reação imune somente se estiverem associados a uma molécula de MHC.

Um processo chamado de *tipagem do HLA* é utilizado para identificar e comparar os HLAs. Certos HLAs estão relacionados a um aumento da suscetibilidade a doenças específicas; uma aplicação médica da tipagem do HLA é identificar

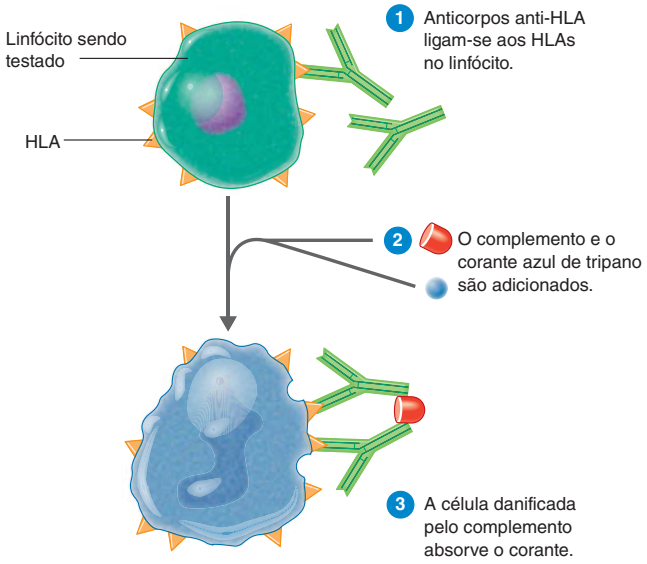


Figura 19.9 Tipagem de tecido, um método sorológico. Os linfócitos da pessoa sendo testada são incubados com os anticorpos anti-HLA (de estoques laboratoriais) específicos para um HLA em particular. Se os anticorpos reagirem com os antígenos em um linfócito, então o complemento danifica o linfócito, e o corante penetra na célula. Esse resultado positivo do teste indica que a pessoa tem o HLA específico sendo testado.

P Por que é feita a tipagem de tecido?

essa suscetibilidade. Algumas dessas relações estão resumidas na **Tabela 19.3**.

Outra importante aplicação médica da tipagem do HLA é em cirurgias de transplantes, nas quais o doador e o recipiente devem ser compatíveis por *tipagem de tecido*. A técnica sorológica, mostrada na **Figura 19.9**, é uma das mais frequentemente utilizadas. Na tipagem sorológica de tecido, o laboratório usa antissoro padronizado ou anticorpos monoclonais que são específicos para HLAs particulares.

Uma técnica nova e mais acurada para a análise do HLA consiste no uso da *reação em cadeia da polimerase* (PCR, de *polymerase chain reaction*) para amplificar o DNA celular (ver Figura 9.4, p. 244). Se isso for realizado para ambos, doador e recipiente, a compatibilidade entre o DNA do doador e o DNA do recipiente pode, então, ser analisada. Havendo essa compatibilidade do DNA e a compatibilidade do tipo sanguíneo ABO entre o doador e o recipiente, a taxa de sucesso na cirurgia de transplantes deve ser muito maior.

Entretanto, outros fatores podem estar envolvidos no sucesso de um transplante. De acordo com uma hipótese, a reação do organismo a um tecido exógeno transplantado pode ser uma resposta a células danificadas durante a cirurgia. Em outras palavras, a rejeição ao tecido pode resultar de uma reação aprendida pelo organismo ao sinal de perigo apresentado pelas células danificadas, em vez de uma reação aprendida ao não próprio.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a relação entre o complexo de histocompatibilidade em seres humanos e o complexo do antígeno leucocitário humano? **19-13**

Reações aos transplantes

Na Itália do século XVI, os crimes geralmente eram punidos com o corte do nariz do criminoso. Um cirurgião da época, em suas tentativas de reparar essa mutilação, observou que, se a pele era tirada do paciente, cicatrizava bem, mas se era tirada de outra pessoa, isso não ocorria. Ele chamou isso de uma manifestação da "força e do poder da individualidade".

Hoje, conhecemos os princípios que baseiam esse fenômeno. Os transplantes reconhecidos como não próprios são rejeitados – são atacados por células T, que lisam diretamente as células do enxerto, por macrófagos ativados por células T, e, em determinados casos, por anticorpos, os quais ativam o sistema complemento e danificam os vasos sanguíneos que irrigam o tecido transplantado. Entretanto, os transplantes que não são rejeitados podem acrescentar muitos anos de vida saudável a uma pessoa.

Desde o primeiro transplante de rim, realizado em 1954, esse tipo específico de transplante se tornou um procedimento médico quase rotineiro. Outros tipos de transplantes que agora são possíveis incluem o de medula óssea, pulmões, coração, fígado e córnea. Os tecidos e órgãos para transplantes são geralmente obtidos de indivíduos que faleceram recentemente, embora um de um par de órgãos, como um rim, ocasionalmente possa vir de um doador vivo. Um doador pode doar também até metade de seu fígado sadio.

Sítios e tecidos privilegiados

Alguns transplantes ou enxertos não estimulam uma resposta imune. Uma córnea transplantada, por exemplo, raramente é rejeitada, principalmente porque os anticorpos geralmente não circulam nessa porção do olho, a qual é, portanto, considerada um **sítio privilegiado** imunologicamente**.** (Entretanto, rejeições ocorrem, em particular quando a córnea tiver desenvolvido muitos vasos sanguíneos resultantes de infecções ou lesões corneanas.) O cérebro também é um sítio privilegiado imunologicamente, provavelmente porque não apresenta vasos linfáticos e porque as paredes dos vasos sanguíneos no cérebro são diferentes das paredes dos vasos sanguíneos em qualquer outra parte do corpo (a barreira hematencefálica é discutida no Capítulo 22). Algum dia, talvez seja possível enxertar nervos exógenos para substituir nervos danificados no cérebro e na medula espinal.

É possível transplantar um **tecido privilegiado**, o qual não estimula uma rejeição imune. Um exemplo é a substituição da válvula cardíaca danificada de uma pessoa por uma válvula cardíaca de coração de porco. Entretanto, sítios e tecidos privilegiados são mais exceção do que regra.

O tecido privilegiado transplantado de um porco requer que o tecido do suíno seja modificado por descelularização, ou seja, os elementos celulares antigênicos do tecido do porco são removidos física ou quimicamente.

Compreende-se, apenas em parte, como os animais toleram a gestação sem rejeitar o feto. Durante a gravidez, os tecidos de dois indivíduos geneticamente diferentes estão em contato direto. Um fator importante parece ser que os MHCs classe I e II presentes nas células que formam a camada externa da placenta – e que estão em contato com o tecido materno – não são dos tipos específicos que estimulam uma resposta imune celular. O feto também é protegido por certas proteínas que ele sintetiza, as quais apresentam propriedades imunossupressoras. Contudo, não há uma única e simples explicação.

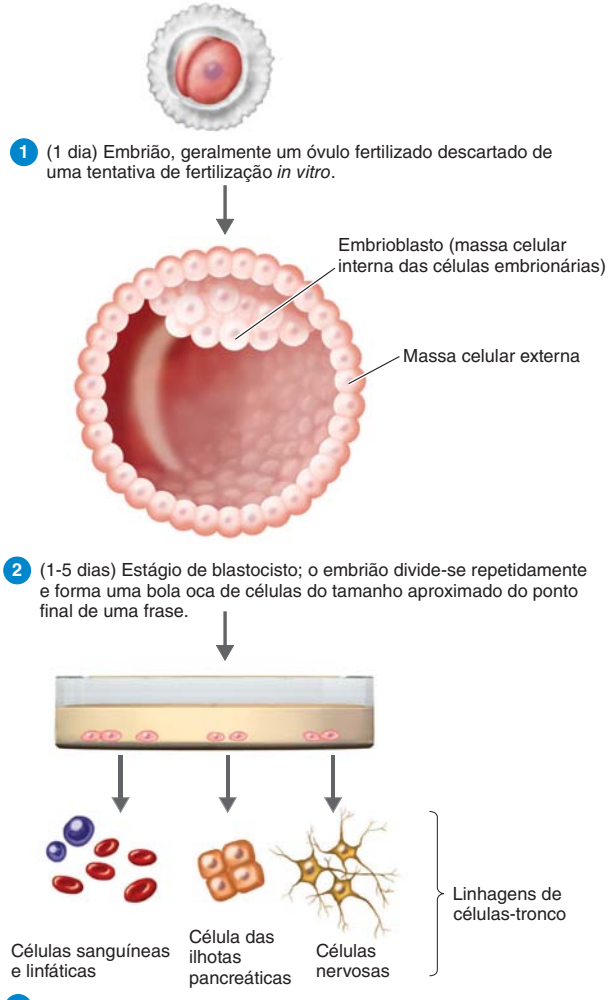


Figura 19.10 Origem das células-tronco embrionárias.

P O que significa *pluripotente*?

Células-tronco

Um desenvolvimento que promete transformar a medicina dos transplantes é o uso das **células-tronco** (ver Figura 17.1, p. 470), células-mestre capazes de gerar mais de 200 tipos de células, como pele, ossos ou sangue, que constituem o organismo. De modo geral, existem as **células-tronco embrionárias** (**ESCs**, de *embryonic stem cells*), as quais podem ser isoladas a partir de blastocistos (**Figura 19.10**), e as **células-tronco adultas**, as quais são encontradas em vários tecidos. Na comunidade médica, o uso das ESCs em terapias é um assunto de grande interesse. Por exemplo, teoricamente essas células poderiam ser usadas para regenerar tecido cardíaco danificado ou células do pâncreas que falham em produzir insulina, o que leva ao diabetes. A cartilagem traumatizada das articulações de pacientes com artrite reumatoide poderia ser substituída. Existe inclusive a perspectiva do crescimento de novos órgãos completos.

A nomenclatura empregada reflete o potencial de várias células-tronco. Se uma célula pode gerar todos os tipos de células, ela é chamada de *pluripotente*. Essas células ocorrem naturalmente em mamíferos apenas no início do desenvolvimento embrionário – daí a origem do seu outro nome, *células-tronco embrionárias*. Atualmente, é possível gerar **células-tronco pluripotentes induzidas** (**iPSCs**, de *induced pluripotent stem cells*) em laboratório. Essas células são produzidas através da introdução de genes reguladores por transdução ou pela adição de proteínas reguladoras ao meio de cultura. Quando essas células são isoladas e crescidas em cultura, elas originam células-tronco embrionárias.

Posteriormente, no desenvolvimento embrionário, as células-tronco especializam-se e são capazes de originar apenas famílias específicas de tipos celulares, como sangue, pele ou músculo. Essas células são chamadas de *multipotentes*. Após o nascimento, essas células-tronco multipotentes são denominadas *células-tronco adultas*. Elas repõem as células perdidas, conforme a necessidade, em vários órgãos do corpo. Por exemplo, as células-tronco da pele continuam a produzir pele e pelos.

Enxertos

Quando o próprio tecido de uma pessoa é enxertado em outra parte do corpo, como é feito nos tratamentos de queimadura ou em cirurgia plástica, o enxerto não é rejeitado. Tecnologias recentes têm possibilitado o uso de algumas células cutâneas íntegras de um paciente com queimadura para cultivos de camadas extensas de pele nova. Essa pele nova é um exemplo de **autoenxerto**. Gêmeos idênticos apresentam a mesma constituição genética; portanto, a pele ou órgãos, como os rins, podem ser transplantados entre eles sem provocar uma resposta imune. Esse tipo de transplante é chamado de **isoenxerto**.

A maioria dos transplantes, entretanto, é feita entre pessoas que não são gêmeos idênticos, e esses transplantes desencadeiam uma resposta imune. Tentativas são feitas a fim de se combinar o máximo possível os HLAs do doador e do recipiente, de modo a reduzir as chances de rejeição. Uma vez que os HLAs de parentes próximos são os mais prováveis de serem compatíveis, os parentes consanguíneos, em particular irmãos, são os doadores preferenciais. Enxertos realizados entre pessoas que não são gêmeos idênticos são chamados de **aloenxertos**.

Devido à escassez de órgãos disponíveis, os médicos-pesquisadores esperam aumentar o sucesso dos **produtos para xenotransplantes** (anteriormente chamados de **xenoenxertos**), os quais são tecidos ou órgãos que foram transplantados de animais. Entretanto, o corpo tende a montar um ataque imune especialmente grave contra esses transplantes. Tentativas insatisfatórias têm sido feitas para usar órgãos de babuínos e outros primatas não humanos. Existe um grande interesse nas pesquisas de porcos geneticamente modificados – animal encontrado em grande quantidade, do tamanho apropriado e que gera relativamente pouca simpatia pública – para torná-los doadores de órgãos aceitáveis. A principal preocupação em relação aos produtos para xenotransplantes é a possibilidade da transferência de vírus nocivos dos animais.

Pesquisas preliminares estão em andamento e, eventualmente, permitirão que alguns ossos e órgãos sejam produzidos a partir das células teciduais do próprio hospedeiro.

Para serem bem-sucedidos, os produtos para xenotransplante devem superar a **rejeição hiperaguda**, causada pelo desenvolvimento, no início da infância, de anticorpos contra todos os animais com parentesco distante relacionados, como os porcos. Com a ajuda do complemento, esses anticorpos atacam o tecido animal transplantado e o destroem dentro de uma hora. A rejeição hiperaguda ocorre nos transplantes entre seres humanos somente quando os anticorpos foram pré-formados devido a transfusões, transplantes ou gestações anteriores. O transplante de fígado entre seres humanos é incomum em um aspecto: esse órgão geralmente é resistente à rejeição hiperaguda, e a tipagem do HLA não é tão importante quanto a de outros tipos de tecidos.

Transplantes de medula óssea

Os transplantes de medula óssea, atualmente conhecidos como *transplantes de células-tronco hematopoiéticas*, estão frequentemente nos noticiários. Os recipientes, em geral, são pessoas sem a capacidade de produzir células B ou T, vitais para a imunidade, ou que apresentam leucemia. As células-tronco da medula óssea originam as hemácias e os linfócitos do sistema imune (ver Capítulo 17). O objetivo dos transplantes de medula óssea é permitir que o recipiente produza hemácias ou células do sistema imune saudáveis. Contudo, esses transplantes podem resultar na **doença do enxerto *versus* hospedeiro** (**GVH**, de *graft-versus-host*). A medula óssea transplantada apresenta células imunocompetentes que produzem principalmente uma resposta imune celular contra o tecido no qual foram transplantadas. Uma vez que o recipiente não tem uma imunidade eficaz, a doença GVH é uma complicação grave que pode até ser fatal.

Uma técnica muito promissora para evitar esse problema é o uso de *sangue do cordão umbilical*, em vez de medula óssea. Esse sangue é obtido da placenta e do cordão umbilical de recém-nascidos, material que de outra maneira seria descartado. Ele é bastante rico em células-tronco encontradas na medula óssea. Essas células não só proliferam em uma variedade de células necessárias pelo receptor, mas também, como as células-tronco dessa fonte são mais novas e menos maduras, os requerimentos para a "compatibilidade" também são menos rigorosos que na medula óssea. Consequentemente, é pouco provável que a doença GVH ocorra.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais células do sistema imune estão envolvidas na rejeição de transplantes não próprios? **19-14**
- Por que uma córnea transplantada geralmente não é rejeitada como não própria? **19-15**
- Diferencie uma célula-tronco embrionária de uma célula-tronco adulta. **19-16**
- Que tipo de transplante está mais sujeito à rejeição hiperaguda? **19-17**
- Quando a medula óssea vermelha é transplantada, muitas células imunocompetentes estão presentes. De que forma isso pode ser ruim? **19-18**

Imunossupressão

Para manter o problema da rejeição a transplantes em perspectiva, é importante lembrar que o sistema imune está simplesmente fazendo o seu trabalho e não há um modo de reconhecer que o seu ataque contra o transplante não é útil. Em uma tentativa de impedir a rejeição, o recipiente de um aloenxerto geralmente recebe tratamento para suprimir essa resposta imune normal contra o enxerto.

Nas cirurgias de transplantes, é geralmente desejável suprimir a imunidade celular, o fator mais importante na rejeição ao transplante. Se a imunidade humoral (baseada em anticorpos) não for suprimida, muito dessa capacidade de resistir à infecção microbiana persistirá. Em 1976, o fármaco *ciclosporina* foi isolado de um bolor. O transplante bem-sucedido de órgãos, como corações e fígados, geralmente data dessa descoberta. A ciclosporina suprime a secreção de interleucina 2 (IL-2), interrompendo a imunidade celular das células T citotóxicas. Após o sucesso desse fármaco, outros fármacos imunossupressores surgiram em seguida. O *tacrolimus* (FK506) tem um mecanismo similar ao da ciclosporina e frequentemente é uma opção alternativa, embora ambas apresentem muitos efeitos adversos graves. Nem a ciclosporina nem o tacrolimus tem muito efeito sobre a produção de anticorpos pelo sistema imune humoral. Ambos os fármacos continuam essenciais na maioria dos métodos para prevenir a rejeição aos transplantes. Alguns fármacos mais recentes, como o *sirolimus* (Rapamune), estão entre aqueles que inibem as imunidades celular e humoral. Essa pode ser uma vantagem se a rejeição crônica ou hiperaguda por anticorpos estiver sendo considerada. O sirolimus é conhecido por seu uso em endopróteses expansíveis (*stents*), redes cilíndricas desenvolvidas para manter os vasos sanguíneos abertos após a remoção de coágulos. Fármacos, como o micofenolato, inibem a proliferação de células T e B. Agentes biológicos, como o anticorpo monoclonal quimérico (p. 501) *basiliximab* (Simulect), bloqueiam a IL-2 e são imunossupressores prescritos com frequência. Os agentes imunossupressores geralmente são administrados em combinações.

Ocasionalmente, um recipiente de transplante interrompe o uso de fármacos imunossupressores, mas, de modo surpreendente, ele não rejeita o transplante. Pesquisas forneceram uma percepção diferenciada sobre um possível procedimento capaz de duplicar deliberadamente esse quadro. Nesses estudos, o sistema imune de um paciente foi tratado antes de uma cirurgia de transplante de rim para depletar o suprimento de células T do sistema imune do organismo, as quais normalmente

Caso clínico

Os linfócitos originam-se a partir de células-tronco da medula óssea vermelha. Da medula óssea vermelha, os linfócitos migram para o timo, onde amadurecem em células T. Malik foi diagnosticado com síndrome de DiGeorge: uma deleção no cromossomo 22, que resulta no subdesenvolvimento ou na ausência completa do timo. Malik, sem um timo efetivo, não pode desenvolver células T.

O que está provocando os sintomas de Malik?

517 521 531 534 544

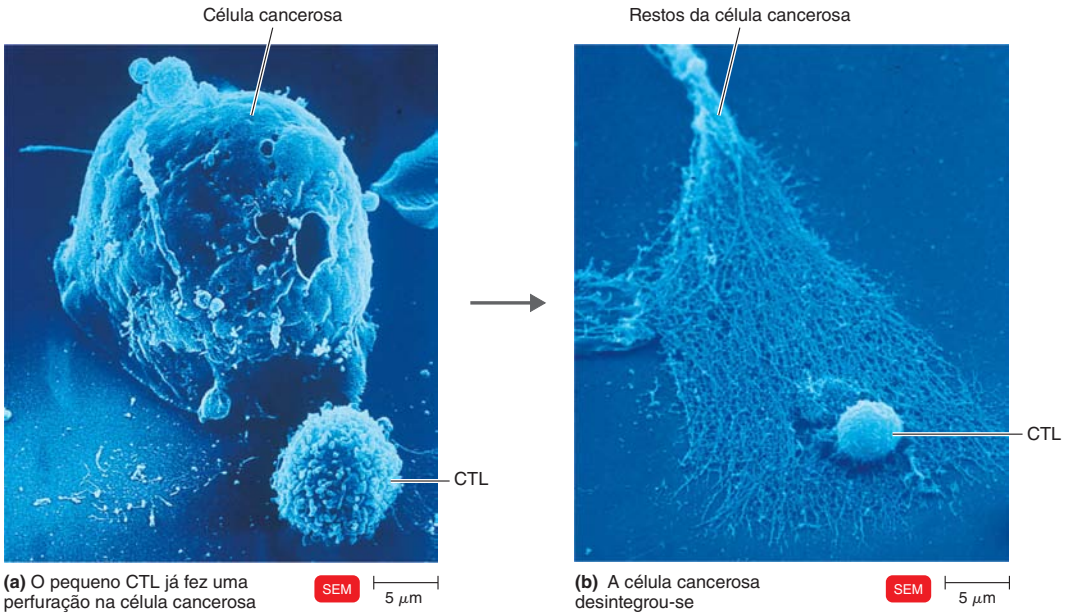


Figura 19.11 Interação entre um linfócito T citotóxico (CTL) e uma célula cancerosa.

P Os CTLs podem causar a lise de células cancerosas. Como eles fazem isso? (*Dica*: ver Figura 17.14).

buscam por invasores exógenos para a sua eliminação. O tecido transplantado foi, então, implantado cirurgicamente, junto com células da medula óssea que foram isoladas e armazenadas antes de as células T do paciente serem depletadas. Os resultados seguintes foram inesperados: o sistema imune foi reconstruído como uma quimera – uma mistura híbrida de células do rim doado e das próprias células do paciente. Consequentemente, o órgão doado foi aceito como próprio e não foi rejeitado. Essa reciclagem do sistema imune frequentemente permite que o paciente interrompa o uso de fármacos antirrejeição menos de um ano após a cirurgia. Um aspecto intrigante é que o estado quimérico não é permanente, e o sistema imune do paciente finalmente retorna ao seu estado original – contudo, ainda sem rejeitar o tecido transplantado. Levado a um extremo lógico, isso sugere a possibilidade do uso ocasional de órgãos não humanos como transplantes.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual citocina geralmente é o alvo dos fármacos imunossupressores com a intenção de impedir a rejeição ao transplante? **19-19**

O sistema imune e o câncer

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

19-20 Descrever como o sistema imune responde ao câncer e como as células escapam das respostas imunes.

19-21 Apresentar dois exemplos de imunoterapia.

Assim como uma doença infecciosa, o câncer representa uma falha das defesas do organismo, incluindo o sistema imune. Alguns dos caminhos mais promissores para uma terapia eficaz contra o câncer fazem uso de técnicas imunológicas.

Há muito tempo tem sido reconhecido que as células cancerosas frequentemente se originam no organismo e que elas normalmente são eliminadas pelo sistema imune de forma muito semelhante a qualquer outra célula invasora – o conceito de **vigilância imunológica**. Postulava-se que o sistema imune celular provavelmente tenha surgido para combater as células cancerosas e que um crescimento canceroso representava uma falha do sistema. Esse conceito é amparado pela observação de que o câncer ocorre com mais frequência em adultos mais velhos, cujo sistema imune está se tornando menos eficiente (a chamada *imunossenescência*), ou em muito jovens, cujo sistema imune não tenha se desenvolvido completa ou adequadamente. Além disso, indivíduos imunossuprimidos por meios naturais ou artificiais são mais suscetíveis a certos tipos de câncer.

Uma célula torna-se cancerosa quando sofre transformação e começa a se proliferar sem controle (ver Capítulo 15, p. 431). As superfícies das células tumorais adquirem antígenos associados aos tumores, que as marcam como não próprias para o sistema imune. A **Figura 19.11** ilustra o ataque de células T_C (linfócitos T citotóxicos, ou CTLs, de *cytotoxic T lymphocytes*) a uma célula cancerosa. Macrófagos ativados também podem destruir células cancerosas. Embora um sistema imune saudável sirva para prevenir a maioria dos cânceres, ele apresenta limitações. Em alguns casos, não há epítopo antigênico que seja alvo do sistema imune. As células tumorais podem até mesmo se reproduzir tão rapidamente que excedem a capacidade do sistema imune de lidar com elas. Por fim, se a célula tumoral começa a se reproduzir nos tecidos e se torna vascularizada (conectada ao suprimento sanguíneo do organismo), geralmente ela torna-se invisível ao sistema imune.

Imunoterapia para o câncer

A hipótese de que o câncer representa uma falha do sistema imune tem levado ao pensamento de que o sistema imune poderia

ser utilizado para a prevenção ou para a cura do câncer – isto é, como **imunoterapia**.

Na virada do século XX, William B. Coley, médico de um hospital de Nova York, observou que, se os pacientes com câncer contraíssem febre tifoide, seus cânceres muitas vezes diminuíam de um modo impressionante. Após essa descoberta, Coley preparou misturas mortas de estreptococos (bactérias gram-positivas) e *Serratia marcescens* (bactérias gram-negativas). Essas misturas, conhecidas como toxinas de Coley, foram injetadas nos pacientes com câncer para estimular uma infecção bacteriana. Parte desse trabalho era bastante promissora, porém seus resultados eram inconsistentes, e os avanços nos tratamentos cirúrgicos e por radiação deixaram-no quase no esquecimento. Sabemos hoje que as endotoxinas dessas bactérias são estimulantes potentes para a produção do fator de necrose tumoral (TNF-α, de *tumor necrosis factor*) pelos macrófagos. O TNF-α é uma pequena proteína que interfere com o suprimento sanguíneo dos tumores em animais.

Outra pesquisa determinou há muitos anos que, se animais fossem injetados com células tumorais mortas, como se fosse uma vacina, eles não desenvolveriam tumores quando injetados com células vivas provenientes desses tumores. De modo semelhante, os cânceres, algumas vezes, sofrem remissão espontânea, provavelmente relacionada à vantagem ganha pelo sistema imune. Tratar ou prevenir o câncer pelos meios imunológicos será provavelmente uma abordagem importante no futuro. Um aspecto atraente dessa abordagem é que ela evita o dano às células sadias, causado pelos tratamentos quimioterápicos e pela radiação. Já existe uma vacina bem-sucedida para a doença de Marek, um câncer que acomete galinhas. As vacinas para proteger os gatos da leucemia felina também têm proporcionado uma proteção considerável.

As vacinas contra o câncer podem ser tanto *terapêuticas* (utilizadas para tratar cânceres já existentes) quanto *profiláticas* (utilizadas para prevenir o desenvolvimento do câncer). As vacinas profiláticas já existem; o vírus da hepatite B é uma causa comum de câncer de fígado, e uma vacina contra a infecção causada por esse vírus é amplamente utilizada. Além disso, uma vacina recomendada para meninos e meninas com idades entre 11 e 12 anos, a Gardasil, minimiza a chance de desenvolvimento futuro de câncer cervical, causado por linhagens de um vírus que provoca também verrugas genitais.

A primeira vacina terapêutica do mundo para o câncer foi aprovada pela FDA, em 2010. Usada para o tratamento de homens com câncer de próstata avançado, ela é capaz de prolongar a expectativa de vida por apenas alguns meses – da mesma forma que a quimioterapia. Contudo, ela apresenta menos efeitos adversos desagradáveis e é considerada para representar uma prova de conceito.

Os anticorpos monoclonais são uma ferramenta promissora para o tratamento do câncer. Um anticorpo monoclonal humanizado, o trastuzumab (*Herceptina*) (ver Capítulo 18, p. 501), está sendo utilizado atualmente para tratar uma forma de câncer de mama. A herceptina neutraliza especificamente um fator de crescimento determinado geneticamente, o HER2, que promove a proliferação das células cancerosas. Ele é expresso em quantidades relativamente altas em cerca de 25 a 30% dos pacientes com câncer de mama. Outra abordagem consiste em combinar um anticorpo monoclonal com um agente tóxico, formando uma **imunotoxina**. Teoricamente, uma imunotoxina poderia ser utilizada para atingir e destruir especificamente células de um tumor, causando pouco dano às células sadias. A FDA aprovou recentemente o fármaco Adcetris para o tratamento do linfoma de Hodgkin. O Adcetris é um conjugado do anticorpo monoclonal brentuximab ligado a umo fármaco citotóxico (vedotina).

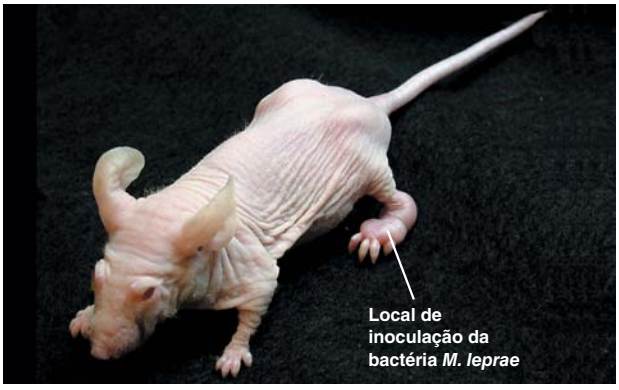


Figura 19.12 Um camundongo *nude* (sem pelos) infectado pela bactéria *Mycobacterium leprae* na pata traseira. Camundongos *nude* não têm o timo e, portanto, não apresentam imunidade celular. A resposta imune à infecção pelo *M. leprae* (patógeno da hanseníase) depende da imunidade celular, de modo que esses animais têm um importante papel nas pesquisas sobre a hanseníase.

P Qual é o papel do timo na imunidade?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a função dos antígenos associados a tumores no desenvolvimento do câncer? **19-20**
- Dê um exemplo de uma vacina profilática contra o câncer que está em uso atualmente. **19-21**

Imunodeficiências

OBJETIVO DO APRENDIZADO

19-22 Comparar e contrastar as imunodeficiências congênitas e adquiridas.

A ausência de uma resposta imune satisfatória é chamada de **imunodeficiência**, podendo ser congênita ou adquirida.

Imunodeficiências congênitas

Algumas pessoas nascem com um sistema imune defeituoso. Os defeitos, ou a ausência, de vários genes herdados podem resultar em **imunodeficiências congênitas**. Por exemplo, indivíduos com uma determinada característica recessiva, a síndrome de DiGeorge, não possuem timo e, portanto, faltam células que medeiem a imunidade. Um animal equivalente, o qual é extremamente valioso para as pesquisas sobre transplantes, é o camundongo *nude* (sem pelos) (**Figura 19.12**). Esses camundongos não possuem um timo (a coincidente ausência de pelos é controlada pelo mesmo gene) e, portanto, não produzem células T e não rejeitam tecidos transplantados. Até mesmo a pele de galinha, completa com as penas, é prontamente aceita como um enxerto.

Tabela 19.4 Imunodeficiências

Doença	Células afetadas	Comentários
Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)	O vírus destrói as células T $CD4^+$	Favorece o câncer e as doenças bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias; causada pela infecção pelo vírus HIV
Imunodeficiência seletiva de IgA	Células B e T	Afeta aproximadamente 1 a cada 700 indivíduos, causando frequentes infecções das mucosas; a causa específica é incerta
Hipogamaglobulinemia comum variável	Células B e T (diminuição das imunoglobulinas)	Infecções virais e bacterianas frequentes; segunda imunodeficiência mais comum, afetando aproximadamente 1 a cada 70 mil indivíduos; hereditária
Disgenesia reticular	Células B, T e tronco (imunodeficiência combinada; deficiências em células B, T e neutrófilos)	Geralmente fatal no início da infância; muito rara; hereditária; o transplante de medula óssea é um possível tratamento
Imunodeficiência combinada severa	Células B, T e tronco (deficiência de ambas as células B e T)	Afeta cerca de 1 a cada 100 mil indivíduos; favorece infecções graves; hereditária; tratada com transplantes de medula óssea e timo fetal; o tratamento com terapia gênica é promissor
Aplasia tímica (síndrome de DiGeorge)	Células T (o timo defeituoso causa a deficiência de células T)	Ausência de imunidade celular; geralmente fatal na infância devido à pneumonia por *Pneumocystis* ou infecções virais ou fúngicas; devido à falha no desenvolvimento do timo no embrião
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Células B e T (poucas plaquetas no sangue, células T anormais)	Infecções frequentes por vírus, fungos, protozoários; eczema, coagulação sanguínea defeituosa; geralmente causa morte na infância; herdada no cromossomo X
Agamaglobulinemia infantil ligada ao cromossomo X (de Bruton)	Células B (redução das imunoglobulinas)	Infecções frequentes por bactérias extracelulares; afeta aproximadamente 1 a cada 200 mil indivíduos; a primeira imunodeficiência reconhecida (1952); herdada no cromossomo X

Imunodeficiências adquiridas

Uma variedade de fármacos, cânceres ou agentes infecciosos podem resultar em **imunodeficiências adquiridas**. Por exemplo, o linfoma de Hodgkin (um tipo de câncer) diminui a resposta celular. Muitos vírus são capazes de infectar e destruir os linfócitos, reduzindo a resposta imune. A remoção do baço diminui a imunidade humoral. A **Tabela 19.4** resume várias das condições de imunodeficiência mais conhecidas, incluindo a Aids.

Caso clínico

Sem as células T, Malik carece de um sistema imune eficaz. O sangue transfundido continha linfócitos imunologicamente competentes, incluindo células T. Um sistema imune normal teria neutralizado essas células. No caso de Malik, os linfócitos transfundidos viram Malik como não próprio e atacaram as suas células, ou seja, ele desenvolveu a doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD). Nessa condição, as células T transfundidas reconhecem e atacam as células não próprias do novo hospedeiro. Esse reconhecimento requer a ligação das células T a um receptor de célula T e a um correceptor, como o CD3. Quando a célula T se liga ao complexo receptor CD3, ela é estimulada a proliferar e ataca o antígeno. Um anticorpo monoclonal, o muromonab-CD3 (Mab-CD3), é frequentemente utilizado no tratamento da rejeição imunológica de tecidos.

Qual o papel do anticorpo monoclonal na recuperação de Malik? (Dica: ver Capítulo 18.)

517 521 531 534 544

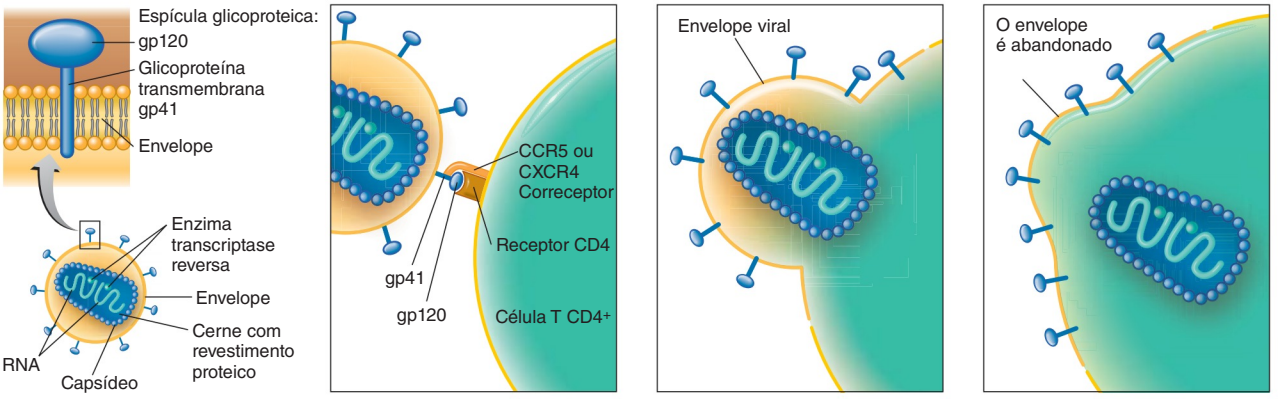
TESTE SEU CONHECIMENTO

- A Aids é uma imunodeficiência adquirida ou congênita? **19-22**

Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **19-23** Apresentar dois exemplos de como emergem as doenças infecciosas.
- **19-24** Explicar a fixação do HIV a uma célula hospedeira.
- **19-25** Listar dois modos pelo qual o HIV escapa dos anticorpos do hospedeiro.
- **19-26** Descrever os estágios da infecção pelo HIV.
- **19-27** Descrever os efeitos da infecção pelo HIV sobre o sistema imune.
- **19-28** Descrever como a infecção pelo HIV é diagnosticada.
- **19-29** Listar as vias de transmissão do HIV.
- **19-30** Identificar os padrões geográficos da transmissão do HIV.
- **19-31** Listar os métodos atuais de prevenção e tratamento da infecção pelo HIV.



Estrutura do vírus HIV e infecção de uma célula T CD4+. A espícula glicoproteica gp120 na membrana liga-se a um receptor na célula $CD4^+$. A glicoproteína transmembrana gp41 provavelmente facilita a fusão, ligando-se a um receptor de fusão na célula CD4+.

1 **Adesão.** A glicoproteína da espícula gp120 liga-se a um receptor e a um correceptor CCR5 ou CXCR4 na célula.

2 **Fusão.** A gp41 participa da fusão do HIV com a célula.

3 **Entrada.** Após a fusão com a célula, um poro de entrada é criado. Após a entrada, o envelope viral é abandonado, e o HIV é desnudado, liberando o cerne de RNA para direcionar a síntese de novos vírus.

Figura 19.13 Estrutura do HIV e fixação a receptores na célula T alvo.

P Por que o HIV infecta preferencialmente as células $CD4^+$?

Em 1981, um grupo de casos de pneumonia por *Pneumocystis* emergiu na região de Los Angeles, Estados Unidos. Os pesquisadores logo correlacionaram o surgimento dessa doença rara à incidência incomum de uma forma rara de câncer de pele e dos vasos sanguíneos, chamado de sarcoma de Kaposi. Os indivíduos afetados eram todos homens jovens homossexuais e todos apresentavam uma perda da função imune. Em 1983, o patógeno causador da perda da função imune foi identificado como um vírus que infecta seletivamente as células T auxiliares. Hoje, esse vírus é conhecido como vírus da imunodeficiência humana, ou HIV (do inglês, *human immunodeficiency virus*) (ver Figura 1.1e, p. 5).

A origem da Aids

Acredita-se atualmente que o HIV tenha se originado a partir da mutação de um vírus que foi endêmico em animais silvestres de algumas áreas da África. O HIV-2, tipo de HIV pouco contagioso e raramente encontrado fora da África Ocidental, é uma mutação do vírus da imunodeficiência símia (SIV, de *simian immunodeficiency virus*). Macacos mangabey da África Ocidental são infectados com o SIV de modo natural e inofensivo. Mais recentemente, estudos mostram que o HIV-1 (o principal HIV de ocorrência mundial em seres humanos) tem relação genética a outro SIV carreado por chimpanzés da África Central.

Todavia, o HIV-1 provavelmente se disseminou entre as populações humanas da África Ocidental e Central muito antes da **Aids** (o estágio final de uma infecção pelo HIV) ter sido identificada como uma doença. As infecções pelo SIV que acometiam animais aparentemente passaram para as populações humanas conhecidas por consumirem carne de animais selvagens (*bushmeat*) que não poderiam terem sido caçados. Atualmente, considera-se provável que essa transferência dos chimpanzés para os seres humanos tenha ocorrido por volta de 1908. A doença pode ter estado latente, sem que pudesse ser notada, tendo em vista que a transmissão estava limitada a pequenos povoados, onde as taxas de promiscuidade sexual eram baixas. O vírus não poderia ter matado ou incapacitado seus hospedeiros rapidamente; do contrário, não teria sido mantido na população do povoado. Com o final repentino do colonialismo europeu, a estrutura social da África subsaariana tornou-se urbanizada, uma mudança que foi associada ao aumento da promiscuidade sexual – sobretudo um aumento na prostituição – e ao desenvolvimento dos transportes. O caso mais antigo de Aids documentado é o de um paciente em Leopoldville, Congo Belga (hoje Kinshasa, República Democrática do Congo). Esse homem morreu, em 1959, e amostras preservadas de seu sangue apresentam anticorpos contra o HIV. No mundo Ocidental, o primeiro caso confirmado de Aids foi de um marinheiro norueguês em 1976, que provavelmente foi infectado em 1961 ou 1962 através de contatos no oeste da África.

TESTE SEU CONHECIMENTO

Em qual continente o vírus HIV-1 se originou? **19-23**

Infecção pelo HIV

A estrutura do HIV

O HIV, do gênero *Lentivirus*, é um retrovírus (ver Figura 13.19, p. 379). Ele tem duas fitas idênticas de RNA, a enzima transcriptase reversa e um envelope de fosfolipídeo (**Figura 19.13**). O envelope tem espículas glicoproteicas, chamadas de **gp120** (a notação para uma glicoproteína de peso molecular 120.000).

Infectividade e patogenicidade do HIV

Existe uma forte associação entre a infecção pelo HIV e o sistema imune. O HIV é frequentemente disseminado pelas células dendríticas, as quais capturam o vírus e o conduzem aos órgãos linfoides. Nesses órgãos, o vírus entra em contato com as células

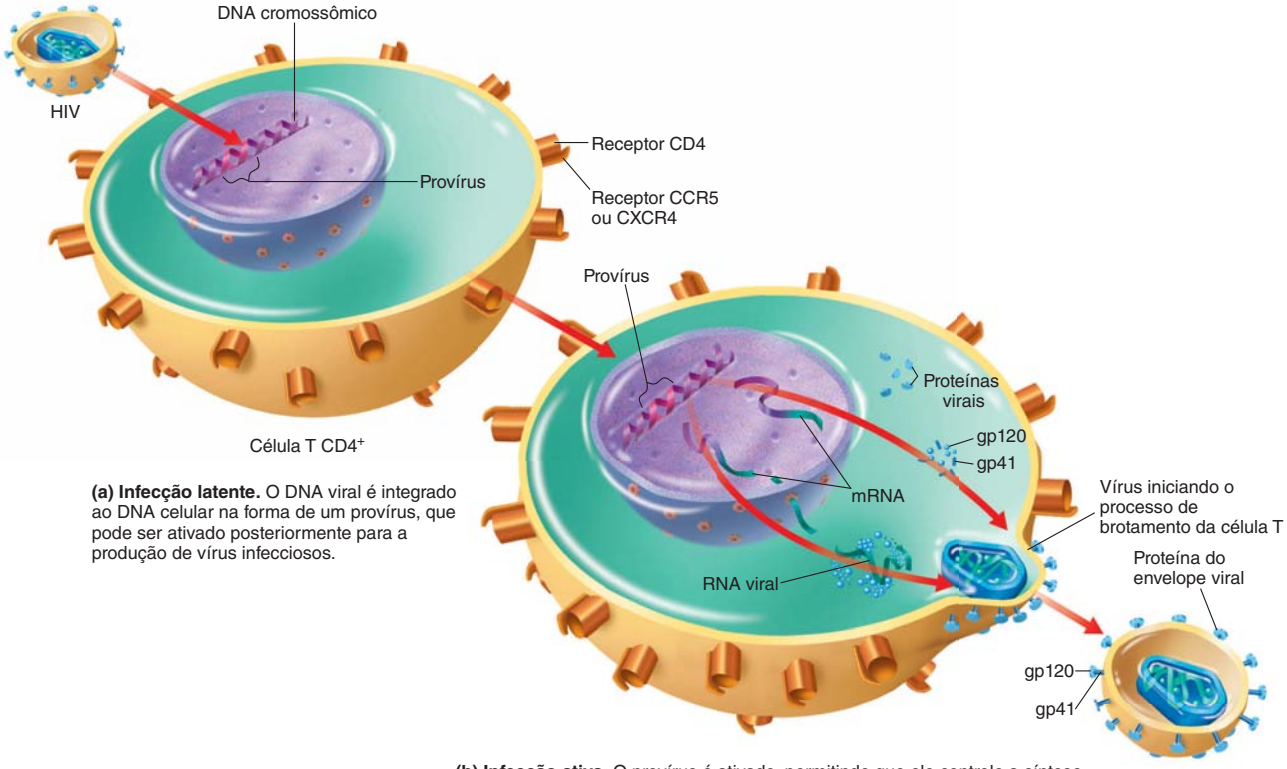


Figura 19.14 Infecção pelo HIV latente e ativa em células T CD4$^+$.

P O que é uma infecção latente?

do sistema imune, em especial as células T ativadas, e estimula uma forte resposta imune inicial.

Para ser infeccioso, o HIV deve percorrer as etapas de adesão, fusão e entrada de maneira similar à mostrada na Figura 19.13. A adesão à célula-alvo depende da combinação da glicoproteína da espícula (gp120) com o receptor CD4$^+$. Aproximadamente 65 mil desses receptores são encontrados em cada célula T CD4$^+$ auxiliar, que é o principal alvo da infecção pelo HIV. Certos correceptores também são necessários. As duas quimiocinas correceptoras mais conhecidas são denominadas CCR5 e CXCR4.[2] Macrófagos e células dendríticas também carreiam moléculas CD4. (Muitas células que não expressam a molécula CD4 também podem se tornar infectadas, uma indicação de que outros receptores também podem servir para a infecção pelo HIV.)

Na célula hospedeira, o RNA viral é liberado e transcrito em DNA pela enzima transcriptase reversa. Esse DNA viral, então, torna-se integrado ao DNA cromossômico da célula hospedeira. O DNA pode controlar a produção de uma infecção ativa, na qual novos vírus brotam da célula, como mostrado na **Figura 19.14b**.

Alternativamente, esse DNA integrado pode não produzir novos HIVs, mas pode permanecer escondido no cromossomo da célula hospedeira como um *provírus* (Figura 19.14a e **Figura 19.15a**). O HIV produzido por uma célula hospedeira não é necessariamente liberado pela célula, podendo permanecer como *vírion latente* em vacúolos no interior da célula (Figura 19.15b). De fato, um subgrupo de células infectadas pelo HIV, em vez de serem mortas, tornam-se células T de memória de vida longa, nas quais o reservatório do HIV latente pode persistir por décadas. Essa habilidade do vírus de permanecer como um provírus ou um vírus latente dentro das células hospedeiras o protege do sistema imune. Outro modo pelo qual o HIV escapa do sistema imune é a *fusão célula-célula*, pela qual o vírus se move de uma célula infectada para uma célula vizinha não infectada.

O vírus também escapa das defesas imunes sofrendo rápidas mudanças antigênicas. Os retrovírus, com a etapa da enzima transcriptase reversa, têm uma alta taxa de mutação, se comparados aos vírus de DNA. Também carecem da capacidade de "revisão" corretiva dos vírus de DNA. Por isso, em uma pessoa infectada, uma mutação provavelmente seja introduzida em todas as posições do genoma do HIV, várias vezes ao dia, todos

[2]Essa nomenclatura é baseada na sequência inicial de aminoácidos nessas proteínas. O termo CCR5 indica que a sequência inicial consiste em cisteínas, daí o CC. Por convenção, a letra R representa o equilíbrio da molécula proteica, e o número é para a identificação. Se algum outro aminoácido estiver localizado entre as duas primeiras cisteínas, isso é mostrado no nome – por exemplo, CXCR4.

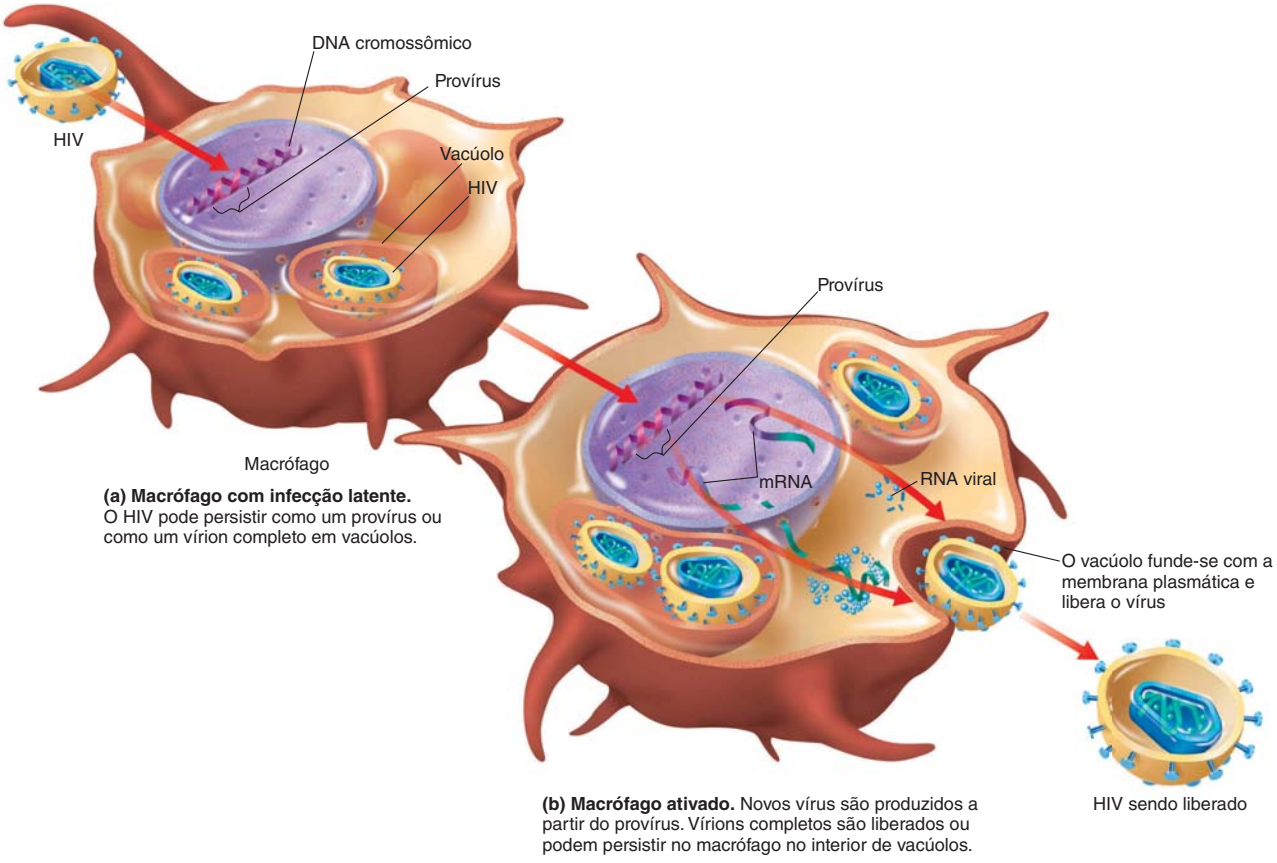


Figura 19.15 Infecção pelo HIV latente e ativa em macrófagos e células dendríticas.

P Como uma infecção ativa difere de uma infecção latente?

os dias. Isso pode equivaler ao acúmulo de 1 milhão de variantes do vírus em um indivíduo assintomático e 100 milhões de variantes durante os estágios finais da infecção. Esses números significativos ilustram os problemas em potencial de resistência a fármacos e os obstáculos para o desenvolvimento de vacinas e testes diagnósticos.

Subtipos de HIV

Mundialmente, o genoma altamente variável do HIV o separou em grupos distintos. Existem dois tipos principais, o HIV-1 e o HIV-2. O mais gravemente patogênico é o HIV-1, responsável por cerca de 99% dos casos. Ele é relacionado aos vírus encontrados na África Ocidental que infectam primatas, como chimpanzés e gorilas. Os vírus HIV-1 são ainda subdivididos em grupos que são designados por combinações de letras. O grupo M (de "maioria") é responsável por aproximadamente 90% dos casos. As convenções de nomes tornam-se ainda mais complicadas com a designação dos subtipos por letras. Por exemplo, o HIV-1 grupo M, subtipo B é a principal variedade de HIV encontrada na Europa, na Austrália, no Japão e nas Américas.

O HIV-2 é relacionado a um vírus endêmico em uma espécie de macacos, o mangabey fuligem, encontrada na África Ocidental. Essa linhagem de vírus não é frequentemente encontrada fora da África. Ela é menos patogênica do que o HIV-1, e as pessoas que contraem esta infecção geralmente vivem de forma assintomática por longos períodos de tempo.

Os estágios da infecção pelo HIV

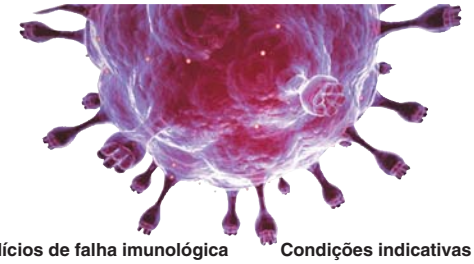
O progresso da infecção pelo HIV em adultos pode ser dividido em três fases clínicas (**Figura 19.16**):

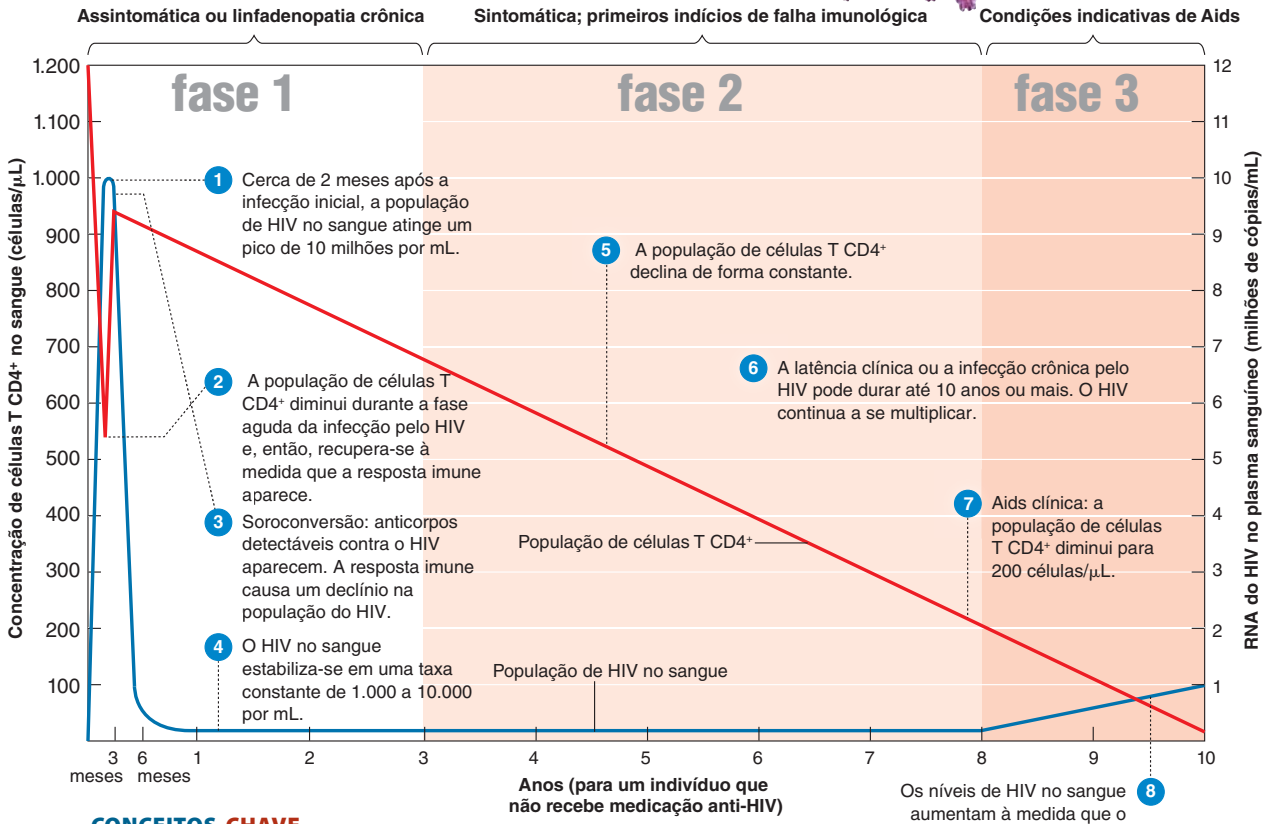
Fase 1 O número de moléculas de RNA viral por mililitro de plasma sanguíneo pode chegar a mais de 10 milhões na primeira semana ou aproximadamente. Bilhões de células T $CD4^+$ podem ser infectadas em algumas semanas. As respostas imunes e menos células não infectadas como alvo depletam bruscamente os números virais no plasma sanguíneo dentro de semanas. A infecção pode ser assintomática ou causar *linfadenopatia* (edema dos linfonodos).

Fase 2 O número de células T $CD4^+$ diminui de forma constante. A replicação do HIV continua, porém em um nível relativamente baixo, com provável controle pelas células T $CD8^+$ (ver p. 483, Capítulo 17) e ocorrência principal no tecido linfoide. Apenas uma quantidade relativamente pequena de células infectadas libera o HIV, embora muitas possam conter o vírus nas formas latente ou proviral. Alguns sintomas graves da doença são

19.16 FIGURA DE BASE A progressão da infecção pelo HIV

A compreensão de como a infecção pelo HIV progride em um hospedeiro é crucial para entendermos o diagnóstico, a transmissão e a prevenção dessa pandemia. Embora não exista uma cura, ver as informações abaixo sobre o tratamento com fármacos.





CONCEITOS-CHAVE

- O HIV progride à medida que destrói as células T CD4+ essenciais para as defesas do corpo contra doenças infecciosas e o câncer.
- A Aids é o estágio final dessa infecção progressiva.

micro dica

Embora não exista uma cura para o HIV, o tratamento recomendado consiste em combinações de medicamentos anti-HIV (terapia antiviral). Indivíduos em tratamento também podem transmitir a doença. Os fármacos atuam de diversas formas: interferindo ou interrompendo a produção de cópias adicionais de HIV pelas enzimas, desabilitando os blocos construtivos necessários para a replicação viral, ou bloqueando a entrada do vírus nas células.

observados, mas um declínio na resposta imune pode se tornar aparente por meio do surgimento de infecções persistentes pela levedura *Candida albicans,* que pode emergir na boca, na garganta ou na vagina. Outras condições podem incluir febre e diarreia persistente. A leucoplaquia oral (manchas esbranquiçadas na mucosa oral), ocasionada pela reativação dos vírus *Epstein-Barr* latentes, pode ser observada, bem como outras indicações de um declínio da imunidade, como o herpes-zóster.

Fase 3 Um dos equívocos mais comuns é que a infecção pelo HIV é sinônimo de Aids. A Aids refere-se apenas à fase final. Na AIDS clínica, a contagem de células T $CD4^+$ é abaixo de 200 células/μL. Importantes condições clínicas indicadoras da Aids, como infecção dos brônquios, da traqueia ou dos pulmões, aparecem por *C. albicans*; infecções dos olhos por citomegalovírus; tuberculose; pneumonia por *Pneumocystis*; toxoplasmose no cérebro; e sarcoma de Kaposi.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classifica o progresso das infecções pelo HIV com base nas populações de células T. O propósito é fornecer principalmente uma orientação para o tratamento, como quando administrar certos fármacos. A população normal de um indivíduo saudável é de 800 a 1.000 células T $CD4^+$/μL. Nos Estados Unidos, uma contagem abaixo de 350 células/μL é um indicador para o início da terapia com fármacos retrovirais.

A progressão da infecção inicial pelo HIV até a Aids geralmente leva cerca de 10 anos em adultos nos países industrializados; na África, frequentemente a progressão ocorre em metade desse tempo. O combate celular em larga escala ocorre durante esse período. Pelo menos 100 bilhões de HIVs são gerados todos os dias, com uma meia-vida extraordinariamente curta de cerca de seis horas. Esses vírus devem ser eliminados pelas defesas do corpo, as quais incluem os anticorpos, os CTLs e os macrófagos. Quase todos os HIVs, pelo menos 99%, são produzidos por células T $CD4^+$ infectadas, que sobrevivem apenas cerca de 2 dias (em geral as células T sobrevivem por vários anos). Diariamente, uma média de aproximadamente 2 bilhões de células T $CD4^+$ é produzida em uma tentativa de compensar as perdas. Ao longo do tempo, entretanto, há uma perda líquida diária de pelo menos 20 milhões de células T $CD4^+$, um dos principais indicadores da progressão da infecção pelo HIV. Estudos recentes mostram que o decréscimo das células T $CD4^+$ não ocorre exclusivamente devido à destruição viral direta das células, mas principalmente à vida reduzida das células e à falha do organismo em compensar pelo aumento da produção de células T para reposição.

Resistência à infecção pelo HIV

Uma característica da infecção pelo HIV é que o vírus prolifera, apesar dos esforços dos sistemas imunes celular e humoral. A infecção pelo HIV estimula uma resposta imune inicial forte e bastante efetiva na primeira e na segunda fases da infecção. Alguns meses após a infecção, os níveis do vírus diminuem muito. O fator mais importante nesse contexto provavelmente seja as células T citotóxicas (CTLs, células T $CD8^+$). Os anticorpos neutralizantes não emergem até que a viremia tenha ultrapassado o seu pico e as mudanças genéticas rápidas do vírus diminuam a eficiência dos anticorpos; apesar disso, as CTLs continuam a suprimir os números virais. Todavia, uma vez que o HIV estabelece um conjunto de células T $CD4^+$ infectadas de forma latente, quase nenhum paciente consegue eliminar a infecção completamente. Esse reservatório não é erradicado mesmo quando a terapia antiviral reduz a viremia a níveis indetectáveis (menos de 50 vírus por mililitro). O estabelecimento de uma infecção latente contrasta com quase todas as outras infecções virais, sendo um desafio para qualquer vacina.

Impacto da idade na sobrevivência em uma infecção pelo HIV

A idade de uma pessoa infectada também pode ser um fator determinante para a sua sobrevivência. Adultos mais velhos são menos capazes de substituir as populações de células T $CD4^+$. Bebês e crianças mais jovens possuem um sistema imune que ainda não está completamente desenvolvido, de forma que eles são muito mais suscetíveis a infecções oportunistas.

Crianças nascidas de mães HIV-positivas nem sempre são infectadas – na verdade, apenas cerca de 20% são. Os bebês que são mais gravemente infectados sobrevivem menos de 18 meses.

A infecção pelo HIV devasta o sistema imune, que fica, então, incapaz de responder com eficácia aos patógenos. As doenças ou condições mais comumente associadas à infecção pelo HIV e à Aids estão resumidas na **Tabela 19.5**. O sucesso no tratamento dessas condições tem prolongado as vidas de muitas pessoas infectadas pelo HIV.

População exposta, mas não infectada Determinadas pessoas, consideradas de alto risco, são repetidamente expostas ao HIV, contudo permanecem livres da infecção. O HIV entra na célula principalmente através de uma ligação inicial ao receptor CD4 e, em seguida, liga-se a correceptores, como o CCR5. Cerca de 1 a 3% das populações do mundo Ocidental não apresentam um gene que codifica para o CCR5 e são, portanto, altamente resistente à infecção pelo HIV.

O papel do CCR5 na resistência natural tem estimulado pesquisas sobre fármacos capazes de bloquear esse receptor.

Experimentos em andamento para o uso da terapia gênica no tratamento da Aids propõem a substituição da população de células T de um paciente por células T que não são suscetíveis à infecção. A etapa inicial consiste em remover algumas células T dos pacientes e modificá-las por meio da deleção de seu CCR5. Estas populações de células modificadas seriam, então, multiplicadas e reintroduzidas nos pacientes. No pequeno grupo de pacientes no qual essa estratégia está sendo testada, existem evidências animadoras de que os números dessas células modificadas estão aumentando lentamente na corrente sanguínea dos pacientes.

Sobreviventes de longo prazo Ocasionalmente, determinados indivíduos que não recebem tratamento e que foram infectados pelo HIV há mais de 10 anos, não progridem para o estágio de Aids. Essas pessoas são chamadas de *não progressivas de longo prazo*. Outros indivíduos que são repetidamente infectados pelo vírus nunca progridem para a Aids e apresentam pouco ou nenhum vírus em seu sangue. Eles são chamados de *controladores de elite*.

Atualmente, foi estabelecido que esses indivíduos têm CTLs com poderes incomuns, que são capazes de destruir vírus de mutação rápida, como o HIV. Estes sobreviventes de longo prazo são de um interesse excepcional, pois podem fornecer uma

Tabela 19.5 Algumas doenças comumente associadas à AIDS

Patógeno ou doença	Descrição da doença
PROTOZOÁRIOS	
Cryptosporidium hominis	Diarreia persistente
Toxoplasma gondii	Encefalite
Isospora belli	Gastrenterite
VÍRUS	
Citomegalovírus	Febre, encefalite, cegueira
Vírus herpes simples	Vesículas da pele e membranas mucosas
Vírus varicela-zóster	Herpes zóster
BACTÉRIAS	
Mycobacterium tuberculosis	Tuberculose
M. avium-intracellulare	Pode infectar muitos órgãos; gastrenterite e outros sintomas altamente variáveis
FUNGOS	
Pneumocystis jirovecii	Pneumonia com risco à vida
Histoplasma capsulatum	Infecção disseminada
Cryptococcus neoformans	Disseminado, mas principalmente meningite
Candida albicans	Crescimento excessivo sobre as membranas mucosas orais e vaginais (fase 2 da infecção pelo HIV)
C. albicans	Crescimento excessivo sobre o esôfago, pulmões (fase 3 da infecção pelo HIV)
CÂNCERES OU CONDIÇÕES PRÉ-CANCEROSAS	
Sarcoma de Kaposi	Câncer de pele e vasos sanguíneos (causado pelo herpes-vírus humano 8)
Leucoplaquia pilosa	Manchas esbranquiçadas nas membranas mucosas; comumente considerada pré-cancerosa
Displasia cervical	Crescimento anormal da cérvice

visão diferenciada sobre tratamentos capazes de abranger todas as pessoas infectadas pelo HIV.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é o principal receptor nas células hospedeiras ao qual o HIV se liga? **19-24**
- Um anticorpo contra o capsídeo do HIV seria capaz de reagir com um provírus? **19-25**
- Uma contagem de células T $CD4^+$ de 300/μL seria um diagnóstico de Aids? **19-26**
- Quais células do sistema imune são o alvo principal de uma infecção pelo HIV? **19-27**

Métodos diagnósticos

O CDC hoje recomenda a triagem de rotina para infecções pelo HIV em diversas circunstâncias, principalmente no caso de pacientes que estejam iniciando tratamento para tuberculose e em pacientes que procuram tratamento para infecções sexualmente transmissíveis. O procedimento-padrão para a detecção de anticorpos contra o HIV tem sido o teste de ELISA (ver Figura 18.14, p. 510). Existem hoje vários ensaios rápidos e relativamente econômicos disponíveis para a triagem do HIV, que são particularmente úteis em unidades de pronto atendimento e em departamentos de emergência, bem como em países em desenvolvimento, que possuem recursos escassos. Os ensaios utilizam urina ou amostras de sangue obtidas por punção digital da polpa do dedo, e o teste OraQuick pode, ainda, usar um esfregaço de fluido oral para a detecção de anticorpos contra o HIV. Os resultados são obtidos em 10 a 20 minutos, e alguns têm o potencial de ser utilizados em casa. Estima-se que 25% dos norte-americanos HIV-positivos não saibam que estão infectados; essa falta de conhecimento favorece a disseminação da doença. Testes de triagem rotineiros rápidos e baratos são muito importantes para modificar essa situação.

Testes de triagem positivos para anticorpos devem ser confirmados por um teste adicional, geralmente pelo teste de *Western blot* (ver Figura 10.12, p. 279).

Um problema do teste que detecta anticorpos é a janela de tempo entre a infecção e o aparecimento de anticorpos detectáveis, ou **soroconversão**. Esse intervalo, que pode ser de até 3 meses, é ilustrado na etapa 3 da Figura 19.16, em que a soroconversão segue o pico do número de vírus na circulação. Devido a essa demora, o recipiente de um órgão transplantado ou de uma transfusão sanguínea pode se tornar infectado pelo HIV mesmo que os testes de anticorpos não tenham demonstrado a presença do vírus no doador. Melhorias no ensaio têm gradualmente estreitado a janela para 21 a 25 dias.

Uma alternativa para o teste confirmatório de *Western blot* recebeu aprovação da FDA. Em vez de anticorpos, o ensaio APTIMA detecta o RNA do vírus HIV-1 utilizando a técnica de

PCR em tempo real, sendo mais fácil de ser interpretado do que o teste de *Western blot*. Esse teste também pode ser usado para detectar infecções pelo HIV em sua fase precoce, antes do aparecimento dos anticorpos. Sua sensibilidade é comparável aos testes utilizados para mensurar a **carga viral plasmática** (**PVL**, de *plasma viral load*) no sangue de pacientes, a fim de monitorar o tratamento e a progressão da Aids. Os testes de PVL convencionais, que detectam RNA viral e utilizam métodos como PCR ou hibridização de ácidos nucleicos, são de alto custo e requerem 2 ou 3 dias para serem concluídos. O RNA viral pode ser detectado em 7 a 10 dias e, menos confiável, em 2 a 4 dias. Para garantir a segurança do suprimento sanguíneo, tanto quanto possível, a Cruz Vermelha Americana introduziu a utilização dos testes de anticorpos anti-HIV e o teste de hibridização de ácidos nucleicos para detecção do vírus HIV (ver quadro na p. 730).

Os testes que detectam o RNA viral são a única opção durante a infecção primária, antes do aparecimento dos anticorpos, e em bebês de mães infectadas pelo HIV que apresentam anticorpos maternos circulantes que interferem com os testes convencionais para a detecção de anticorpos.

Um cuidado que deve ser considerado nos testes de HIV é que os ensaios atuais podem não detectar de modo confiável todas as inúmeras variantes, oriundas das rápidas mutações do HIV, em particular os subtipos geralmente ausentes em uma população. Além disso, os testes de PVL detectam apenas os vírions circulantes no sangue, que são poucos em comparação às centenas de bilhões de células infectadas pelo HIV.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que forma de ácido nucleico é detectada em um teste de PVL para o HIV? **19-28**

Transmissão do HIV

A transmissão do HIV requer a transferência ou o contato direto com os fluidos corporais infectados. Os mais importantes são o sangue, que contém de 1.000 a 100.000 vírus infecciosos por mililitro, e o sêmen, que contém cerca de 10 a 50 vírus por mililitro. Os vírus geralmente estão localizados dentro das células presentes nesses fluidos, principalmente em macrófagos. O HIV pode sobreviver mais de 1,5 dia dentro de uma célula, mas apenas 6 horas fora dela. A saliva geralmente contém menos do que 1 vírus por mililitro, assim, o beijo não transmite o HIV. Em países desenvolvidos, a transmissão por transfusão é improvável, pois o sangue é testado para a presença do HIV ou para anticorpos contra o HIV.

As vias de transmissão do HIV incluem o contato sexual íntimo, leite materno, infecção transplacentária de um feto, agulhas contaminadas por sangue, transplantes de órgãos, inseminação artificial e transfusão sanguínea. O risco de infecção de uma lesão por perfuração de agulha é de 3 a cada 1.000, ou 0,3%. Evitar a exposição é a primeira linha de defesa do profissional da saúde contra o HIV. O CDC desenvolveu uma estratégia de implementação de *precauções universais* em *todas* as unidades de cuidados da saúde.

Provavelmente, a forma mais perigosa de contato sexual seja a relação anal. Esses tecidos são muito mais vulneráveis à transmissão de organismos patogênicos. A relação vaginal tem muito mais probabilidade de transmitir o HIV do homem para a mulher do que o contrário, e a transmissão nas duas formas é muito maior quando lesões genitais estão presentes. Embora rara, a transmissão pode ocorrer pelo contato orogenital.

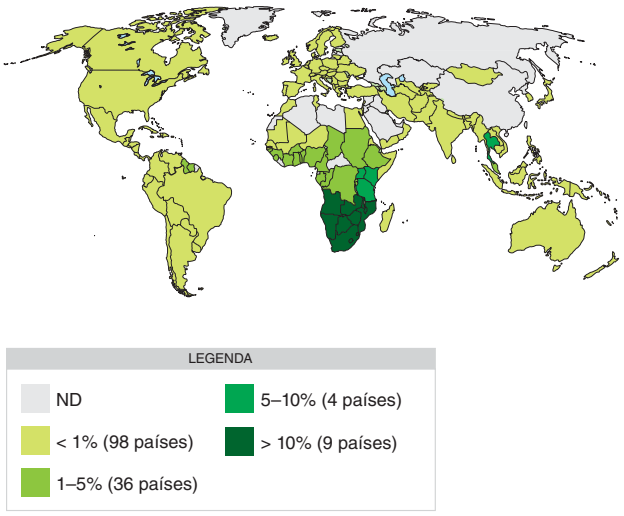


Figura 19.17 Distribuição da infecção pelo HIV e da Aids em regiões do mundo. Demonstra a porcentagem de adultos (15-49) que vivem com HIV/Aids.

P Onde você acha que números mais exatos devem estar disponíveis?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que forma de contato sexual é considerada a mais perigosa para a transmissão do HIV? **19-29**

Aids no mundo

Hoje, cerca de 35 milhões de pessoas estão infectadas e vivendo com o vírus HIV (**Figura 19.17**). Estima-se que 70% desses indivíduos estejam na África subsaariana, incluindo cerca de 90% das crianças infectadas pelo HIV em todo o mundo. O sul e o sudeste da Ásia, com suas densas populações, também possuem um alto número de casos, cerca de 3,5 milhões. À medida que a doença se estabelece nas grandes populações da China e da Índia, a incidência do HIV pode exceder mais de 1 milhão de novos casos por ano. O leste europeu, a Rússia e a Ásia Central são áreas que também registram um crescimento acentuado nas infecções pelo HIV. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, a mortalidade pela Aids diminuiu, devido à disponibilidade de fármacos antivirais efetivos (ver Figura 14.4, na p. 396).

No início da pandemia de HIV/Aids, a transmissão nos Estados Unidos e na Europa ocorria mais comumente entre homens homossexuais e pelo uso de fármacos injetáveis. Esses fatores ainda são muito importantes no mundo Ocidental, particularmente nas Américas do Norte e do Sul e na Europa. Atualmente, um terço de todas as infecções pelo HIV no leste europeu, no sudeste da Ásia e na Ásia central decorre do uso de fármacos injetáveis. Essas infecções também são importantes como uma ponte que conduz a outras formas de transmissão. Mundialmente, a transmissão heterossexual é predominante (cerca de 85%), principalmente nas regiões menos desenvolvidas do mundo, como o centro da pandemia na África subsaa-

https://livros-pdf-ciencias-exatas.blogspot.com.br/

riana. Uma característica da pandemia nos últimos tempos tem sido o aumento da porcentagem de mulheres infectadas (cerca de 42% no mundo inteiro, a maioria vivendo na África subsaariana), com transmissão associada de mãe para filho. Grande parte dos casos é de mulheres jovens infectadas por homens mais velhos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Mundialmente, qual é a forma mais comum de transmissão do HIV? **19-30**

Prevenção e tratamento da Aids

No momento, em grande parte do mundo, a única maneira prática de controle da doença é minimizar a transmissão. Isso requer a implementação de programas educacionais para incentivar o uso de preservativos, bem como para desestimular a promiscuidade sexual. Em determinadas culturas, em especial na África subsaariana, as mulheres são frequentemente expostas sexualmente ao HIV e têm um controle muito limitado. Espera-se que, no futuro, um gel vaginal contendo um microbicida eficaz (inibidores de entrada na célula) seja amplamente disponibilizado.

Nos países subdesenvolvidos, o sangue contaminado é uma fonte comum de infecção, e programas educacionais são necessários para encorajar o uso apenas de agulhas estéreis. Usuários de drogas injetáveis tendem a apresentar altas taxas de infecções pelo HIV. Os hospitais nos países subdesenvolvidos muitas vezes precisam reutilizar as agulhas por razões econômicas, sendo o processo de reesterilização difícil.

Nos países desenvolvidos, a disponibilidade de medicamentos modificou o panorama do HIV de uma doença quase certamente fatal para uma doença crônica. Contudo, as terapias com antirretrovirais não são uma cura. Além disso, esses avanços nos cuidados das infecções pelo HIV, infelizmente, resultaram em atitudes imprudentes em relação às práticas de sexo seguro, o que tem anulado certa eficiência dos tratamentos.

Quimioterapia

Devido ao aumento no número de fármacos que controlam, ao menos temporariamente, a multiplicação do vírus, a infecção pelo HIV pode, hoje, ser considerada uma doença crônica tratável nos países desenvolvidos. (A acessibilidade e a disponibilidade dos tratamentos para o HIV continuam a ser um desafio nos países em desenvolvimento.) Os principais obstáculos no tratamento do HIV, e no desenvolvimento de uma vacina, são a alta taxa de mutações, que rapidamente levam à geração de linhagens resistentes e à persistência de reservatórios virais latentes. Se os fármacos efetivos são interrompidos ou suspensos, o vírus rapidamente retoma a sua multiplicação. As pesquisas abrangendo os mecanismos de multiplicação do HIV têm ampliado o número de alvos potenciais para intervenções químicas. A **Figura 19.18** mostra os principais tipos de fármacos disponíveis.

Inibidores de fusão/entrada na célula Um alvo óbvio na terapia anti-HIV é a entrada do vírus na célula. Para que uma infecção ocorra, o vírus precisa se ligar aos receptores CD4 da célula; em seguida, uma interação entre a espícula gp120 do vírus e um correceptor (como o CCR5) precisa acontecer; e, finalmente, precisa haver uma *fusão* com a célula para permitir a entrada viral. Os fármacos que bloqueiam essas etapas são agrupados como *inibidores de entrada na célula*; alguns dos fármacos mais modernos desse grupo têm como alvo a região gp41 do envelope viral, o qual facilita a fusão. Um exemplo é o *enfuvirtide*, que tem um alto custo e requer injeções diárias. Outro inibidor de entrada é o *maraviroc*, que bloqueia o receptor de quimiocina CCR5, ao qual o HIV deve se ligar.

Inibidores da transcriptase reversa O primeiro alvo dos fármacos anti-HIV foi a enzima transcriptase reversa, enzima ausente nas células humanas. De fato, atualmente o termo **antirretroviral** sugere que o fármaco é utilizado no tratamento de infecções pelo HIV. Esses *inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa* (*NRTIs*, de *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) são análogos de nucleosídeos e provocam o término da síntese do DNA viral por meio de inibição competitiva. Existem outros medicamentos que inibem a transcrição reversa, mas não são análogos de ácidos nucleicos; eles são chamados de *inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa* (*NNRTIs*, de *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). A rápida taxa de multiplicação e a ocorrência frequente de mutações que conferem resistência a fármacos determinam que múltiplos fármacos, administrados simultaneamente, devem ser usados. O tratamento atual é chamado de **terapia antirretroviral altamente ativa** (**HAART**, de *highly active antiretroviral therapy*). Esta terapia consiste na administração de combinações de fármacos. Os pacientes geralmente tomam 40 pílulas por dia, de acordo com um cronograma complexo. Mesmo assim, linhagens resistentes do vírus podem surgir. A maioria dos pacientes com Aids nos Estados Unidos recebe uma terapia de múltiplos fármacos para minimizar a sobrevivência de linhagens resistentes. Os fármacos normalmente são combinados em uma pílula única para facilitar a administração. Exemplos são a Truvada, uma combinação de *tenofovir* e *emtricitabine* (ambos NRTIs); e a Atripla, uma combinação desses dois fármacos associados ao *efavirenz* (NNRTI). A experiência também tem demonstrado que a eliminação de todos os vírus no estado latente no tecido linfoide é especialmente difícil. O número de HIVs na circulação geralmente é reduzido a quantidades indetectáveis, mas isso não é o mesmo que erradicação.

Inibidores de integrase Após o processo de fusão ter sido concluído, a transcrição reversa a partir do genoma de RNA produz uma versão de cDNA dupla-fita do HIV, a qual entra no núcleo. Dentro do núcleo, o complexo contendo o cDNA deve ser integrado no cromossomo do hospedeiro para formar o provírus do HIV. Esse passo requer uma enzima, a integrase do HIV, que é um alvo para os fármacos chamados de *inibidores de integrase*. O *Raltegravir* é um exemplo.

Inibidores de protease Um segundo alvo enzimático do HIV são as proteases. As proteases realizam o processo essencial de clivagem das longas proteínas precursoras virais em proteínas estruturais menores e maduras (como as proteínas do capsídeo) e em proteínas funcionais (como as enzimas essenciais). A maior parte desse processo de clivagem ocorre à medida que o vírus está brotando da membrana celular e pouco depois. Os *inibidores*

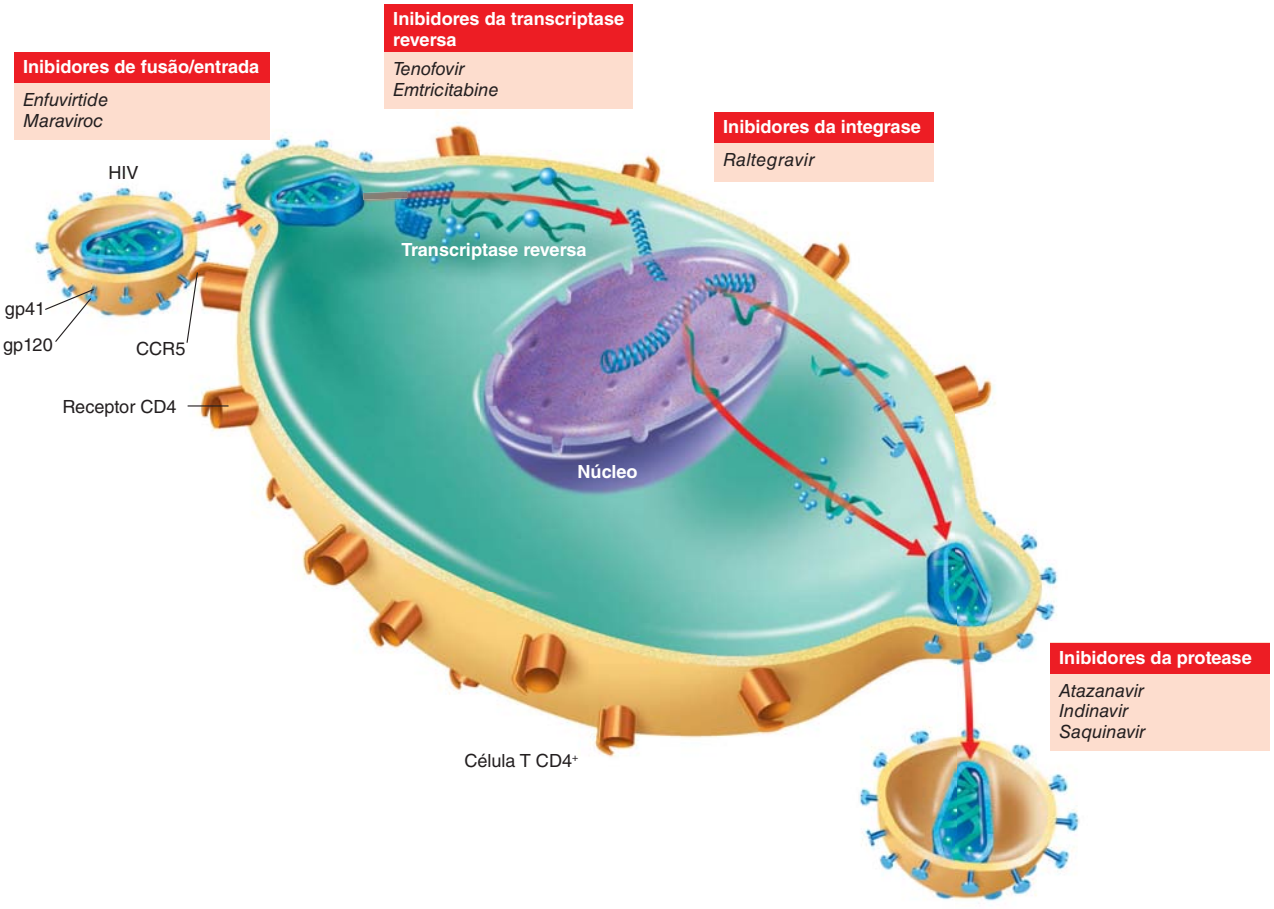


Figura 19.18 Fármacos que inibem o ciclo de vida do HIV. São mostrados os sítios de ação dos fármacos antirretrovirais.

P Por que um fármaco que se liga ao CCR5 na célula hospedeira impede a multiplicação viral?

de protease, como o *atazanavir*, *o indinavir* e o *saquinavir*, revelaram-se especialmente eficazes quando combinados a inibidores da transcriptase reversa.

Existem diversos outros alvos para os quais fármacos estão sendo desenvolvidos. Por exemplo, alguns **inibidores de maturação** afetam a conversão do precursor da proteína do capsídeo em sua forma madura, resultando em um capsídeo anormal, que torna o vírus não infeccioso. Outros fármacos em potencial são as **teterinas**, que "aprisionam" o vírus recém-formado à célula, impedindo a sua liberação e disseminação. As pesquisas nesse âmbito provavelmente revelarão novos alvos e agentes quimioterápicos capazes de afetar esse vírus. A descoberta de fármacos capazes de erradicar o vírus em seus reservatórios latentes é uma necessidade de fundamental importância. Uma aplicação de sucesso da quimioterapia foi a redução da chance de transmissão do HIV de uma mãe infectada para seu recém-nascido. Mesmo a administração de um único fármaco NRTI individualmente reduz bastante essa incidência. Outra aplicação promissora da quimioterapia tem sido avaliada em ensaios africanos recentes utilizando um gel vaginal contendo tenofovir, o qual reduziu significativamente as taxas de infecção. Caso a transmissão ocorra, qualquer programa de tratamento, provavelmente, precisa se concentrar na erradicação do vírus durante a janela de 5 a 10 dias da fase de eclipse – antes do estabelecimento da latência.

Os desafios do desenvolvimento de vacinas para o HIV

Entre as milhares de infecções pelo HIV em todo o mundo, não existe um único caso conhecido no qual o sistema imune tenha erradicado o vírus. Embora os fármacos tenham aumentado a expectativa de vida de milhões de pessoas, eles tiveram pouco efeito sobre a pandemia global. Superar a Aids pode requerer o desenvolvimento de uma vacina, algo que até agora tem frustrado os pesquisadores.

Os obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina para o HIV revelaram-se inúmeros, e diversos ensaios vacinais sem sucesso foram conduzidos ao longo das décadas. Um desafio é que não existe um modelo de imunidade natural para ser mimetizado, e a utilização de vírus atenuados é uma opção muito arriscada. Além disso, a carência de um animal experimental que seja pequeno e de baixo custo dificulta as pesquisas. É provável que uma abordagem fundamentalmente distinta para o desenvolvimento de uma vacina seja necessária.

Os pesquisadores também concluíram que provavelmente é preciso se compreender mais sobre os mecanismos básicos pelos quais o organismo reconhece os retrovírus, antes que uma vacina bem-sucedida seja desenvolvida. Os retrovírus integram-se rapidamente ao DNA da célula hospedeira, permanecendo latentes e praticamente invisíveis ao sistema imune. Esses vírus também possuem uma alta taxa de mutação, mesmo durante o curso de uma infecção, de forma que surgem inúmeras variantes mutacionais do vírus. Além disso, o vírus tem desenvolvido clados que diferem consideravelmente de uma região geográfica para outra, e cada uma provavelmente requereria uma vacina adequada.

Uma vacina experimental que tem um alvo diferente dos anticorpos está em fase de desenvolvimento. O objetivo seria produzir células B similares àquelas encontradas nos controladores de elite – pessoas que conseguem se defender da infecção quando expostas ao HIV.

De maneira ideal, uma vacina deveria induzir a produção de anticorpos capazes de impedir a infecção. Nas infecções naturais pelo HIV, os anticorpos neutralizantes desenvolvem-se muito lentamente, aparecendo 2 meses ou mais após a transmissão. No momento em que o sistema imune produz quantidades efetivas desses anticorpos, o alvo, a proteína do envelope do HIV, já sofreu mutação e, dessa forma, escapa da neutralização. Uma vacina bem-sucedida precisaria induzir uma imunidade antes do estabelecimento de reservatórios do vírus latente (ver Figura 19.15), o que pode ocorrer em 5 a 10 dias da infecção. De fato, um alvo em potencial para a vacinação pode ser a prevenção ou a regulação da latência. A vacina também precisaria estimular a produção de CTLs mais efetivas do que aquelas normalmente produzidas em resposta a uma infecção natural. Finalmente, uma vacina teria de ser acessível para as regiões do mundo onde a subsistência econômica geralmente é marginal. Todos esses fatores tornam o desenvolvimento de uma vacina para o HIV uma tarefa extremamente difícil.

A epidemia de Aids e a importância da pesquisa científica

A epidemia de Aids fornece uma evidência clara do valor da pesquisa científica básica. Sem os avanços da biologia molecular no século passado, seríamos incapazes até mesmo de identificar o agente causador da Aids. Não seríamos capazes de desenvolver os testes para triagem do sangue doado, identificar pontos no ciclo de vida viral para os quais fármacos seletivamente tóxicos poderiam ser desenvolvidas ou mesmo monitorar o curso da infecção. Durante nossas vidas, teremos a oportunidade de presenciar a história da medicina sendo feita enquanto a batalha contra esse vírus mortal e elusivo continua.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A circuncisão torna um homem mais ou menos suscetível à infecção pelo HIV? **19-31**

Resolução do caso clínico

Uma vez reconhecida a condição de rejeição autoimune, Malik é tratado com sucesso com Mab-CD3. O Mab-CD3 liga-se ao complexo receptor de célula T–CD3 na superfície das células T circulantes. Isso impede que as células T ataquem as células hospedeiras. Malik também recebe ciclosporina, que suprime a secreção de IL-2 – mensageiro químico essencial na diferenciação entre o próprio e o não próprio. Se Malik tivesse sido diagnosticado com a síndrome de DiGeorge antes de sua transfusão, o sangue poderia ter sido irradiado para a destruição dos leucócitos. Malik se recupera da GVHD, mas ele necessitará de um transplante de timo.

517 521 531 534 544

Resumo para estudo

Introdução (p. 515)

1. Rinite alérgica, rejeição a transplantes e autoimunidade são exemplos de reações imunes nocivas.
2. Imunossupressão é a inibição do sistema imune.
3. Os superantígenos ativam muitos receptores de células T, que podem causar respostas adversas pelo hospedeiro.

Hipersensibilidade (pp. 516-526)

1. As reações de hipersensibilidade representam respostas imunes a um antígeno (alérgeno) que causam mais dano ao tecido do que imunidade.
2. As reações de hipersensibilidade ocorrem quando uma pessoa foi sensibilizada a um antígeno.
3. As reações de hipersensibilidade podem ser divididas em quatro classes principais: os tipos I, II e III são reações imediatas, baseadas na imunidade humoral, e o tipo IV é uma reação tardia, baseada na imunidade celular.

Alergias e o microbioma (p. 516)

4. A exposição a micróbios na infância pode reduzir o desenvolvimento de alergias.

Reações tipo I (anafiláticas) (pp. 516-522)

5. As reações anafiláticas envolvem a produção de anticorpos IgE que se ligam aos mastócitos e basófilos para sensibilizar o hospedeiro.
6. A ligação de dois anticorpos IgE adjacentes a um antígeno faz a célula-alvo liberar mediadores químicos, como histamina, leucotrienos e prostaglandinas, que provocam as reações alérgicas observadas.
7. A anafilaxia sistêmica pode se desenvolver em minutos após injeção ou ingestão do antígeno; isso pode resultar em colapso circulatório e morte.
8. A anafilaxia localizada é exemplificada por urticária, rinite alérgica e asma.
9. O teste cutâneo é útil para determinar a sensibilidade a um antígeno.
10. A dessensibilização pode ser obtida por injeções repetidas do antígeno, o que leva à formação de anticorpos (IgG) bloqueadores.

Reações tipo II (citotóxicas) (pp. 522-524)

11. Reações tipo II são mediadas por anticorpos IgG ou IgM e complemento.
12. Os anticorpos são direcionados às células exógenas ou células do hospedeiro. A fixação do complemento pode resultar em lise celular. Os macrófagos e outras células também podem danificar as células revestidas por anticorpos.
13. O sangue humano pode ser agrupado em quatro tipos principais, designados A, B, AB e O.
14. A presença ou ausência de dois antígenos carboidratos designados A e B na superfície da hemácia determina o tipo sanguíneo de uma pessoa.
15. Anticorpos de ocorrência natural contra o antígeno oposto AB estão presentes no soro.
16. Transfusões sanguíneas incompatíveis levam à lise mediada pelo complemento das hemácias do doador.
17. A ausência do antígeno Rh em determinados indivíduos (Rh^-) pode levar à sensibilização após exposição a ele.
18. Uma pessoa Rh^+ pode receber transfusões sanguíneas Rh^+ ou Rh^-.
19. Quando uma pessoa Rh^- recebe sangue Rh^+, ela produzirá anticorpos anti-Rh. A exposição seguinte a células Rh^+ resultará em uma reação hemolítica rápida e grave.
20. Uma mãe Rh^- carregando um feto Rh^+ produzirá anticorpos anti-Rh. Gestações posteriores envolvendo incompatibilidade de Rh podem resultar na doença hemolítica do recém-nascido.
21. A HDNB pode ser prevenida por meio de imunização passiva da mãe com anticorpos anti-Rh.
22. Na doença púrpura trombocitopênica, as plaquetas são destruídas por anticorpos e complemento.
23. A agranulocitose e anemia hemolítica resultam de anticorpos contra as próprias células sanguíneas revestidas com moléculas de fármacos.

Reações tipo III (imunocomplexos) (pp. 524-525)

24. As doenças por imunocomplexos ocorrem quando os anticorpos IgG e o antígeno solúvel formam complexos pequenos, os quais se alojam na membrana basal das células.
25. A fixação do complemento subsequente resulta em inflamação.
26. A glomerulonefrite é uma doença por imunocomplexo.

Reações tipo IV (celulares tardias) (pp. 525-526)

27. As reações de hipersensibilidade tardia são devidas principalmente à proliferação de células T.
28. As células T sensibilizadas secretam citocinas em resposta ao antígeno apropriado.
29. As citocinas atraem e ativam os macrófagos e iniciam o dano tecidual.
30. O teste cutâneo de tuberculina e a dermatite alérgica de contato são exemplos de hipersensibilidade tardia.

Doenças autoimunes (pp. 526-528)

1. A autoimunidade resulta da perda da autotolerância.
2. A autotolerância ocorre durante o desenvolvimento fetal; as células T que são dirigidas às células hospedeiras são eliminadas (deleção clonal) ou inativadas.
3. A autoimunidade pode ocorrer devido a anticorpos contra agentes infecciosos.
4. A doença de Graves e a miastenia grave são reações autoimunes citotóxicas nas quais os anticorpos reagem aos antígenos de superfície celular.
5. O lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide são reações autoimunes imunocomplexas nas quais a deposição de imunocomplexos resulta em dano tecidual.
6. A esclerose múltipla, o diabetes melito dependente de insulina e a psoríase são reações autoimunes celulares mediadas por células T.

Reações relacionadas ao complexo do antígeno leucocitário humano (HLA) (pp. 528-532)

1. As moléculas próprias de MHC, localizadas na superfície das células, expressam diferenças genéticas entre os indivíduos; estes antígenos são chamados de HLAs nos seres humanos.
2. Para impedir a rejeição aos transplantes, os antígenos do grupo ABO e HLA do doador e do recipiente são compatibilizados o máximo possível.
3. Transplantes reconhecidos como antígenos exógenos podem sofrer lise pelas células T e ser atacados por macrófagos e por anticorpos fixadores de complemento.
4. O transplante para um sítio privilegiado (como a córnea) ou de um tecido privilegiado (como as válvulas cardíacas de porco) não causa uma resposta imune.
5. Células-tronco pluripotentes diferenciam-se em uma variedade de tecidos que podem fornecer tecidos para transplante.
6. Quatro tipos de transplantes foram definidos, com base nas relações genéticas entre o doador e o recipiente: autoenxertos, isoenxertos, aloenxertos e xenotransplantes.
7. Transplantes de medula óssea (com células imunocompetentes) podem causar a doença do enxerto *versus* hospedeiro.
8. Cirurgias de transplante bem-sucedidas geralmente requerem fármacos imunossupressores para impedirem uma resposta imune ao tecido transplantado.

O sistema imune e o câncer (pp. 532-533)

1. Células cancerosas são células normais que sofreram transformação, dividem-se de modo incontrolável e possuem antígenos associados a tumores.
2. A resposta do sistema imune ao câncer é chamada de vigilância imunológica.
3. As células T_C reconhecem e causam a lise das células cancerosas.
4. As células cancerosas podem escapar da detecção e destruição pelo sistema imune.
5. As células cancerosas podem crescer mais rapidamente do que o sistema imune pode responder.

Imunoterapia para o câncer (pp. 532-533)

6. Vacinas contra os cânceres de fígado e cervical estão disponíveis; uma vacina terapêutica contra o câncer de próstata também foi aprovada.
7. A herceptina consiste em anticorpos monoclonais contra um fator de crescimento do câncer de mama.
8. As imunotoxinas são tóxicos químicos ligados a um anticorpo monoclonal; o anticorpo localiza seletivamente a célula cancerosa para a liberação do tóxico.

Imunodeficiências (pp. 533-534)

1. As imunodeficiências podem ser congênitas ou adquiridas.
2. As imunodeficiências congênitas devem-se a genes ausentes ou deficientes.
3. Uma variedade de fármacos, cânceres e doenças infecciosas podem causar imunodeficiências adquiridas.

Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)
(pp. 534-544)

A origem da Aids (pp. 535)

1. Acredita-se que o HIV tenha se originado na África e tenha sido trazido para outros países pelo transporte moderno e por práticas de sexo não seguras.

Infecção pelo HIV (pp. 535-540)

2. A Aids é o estágio final da infecção por HIV.
3. O HIV é um retrovírus com RNA de fita simples, transcriptase reversa e um envelope fosfolipídico com espículas gp120.
4. As espículas do HIV fixam-se ao $CD4^+$ e aos correceptores nas células hospedeiras; o receptor $CD4^+$ é encontrado nas células T auxiliares, macrófagos e células dendríticas.
5. O RNA viral é transcrito em DNA pela transcriptase reversa. O DNA viral torna-se integrado ao cromossomo do hospedeiro para dirigir a síntese de novos vírus ou permanecer latente como um provírus.
6. O HIV escapa do sistema imune na latência, em vacúolos, ao usar a fusão célula a célula, e por mudança antigênica.
7. O HIV-1 é o responsável pela maioria das infecções pelo HIV. O subtipo B do HIV-1 é o mais comum nos Estados Unidos.
8. A infecção pelo HIV é classificada de acordo com os sintomas: fase 1 (assintomática), fase 2 (infecções oportunistas indicadoras) e fase 3 (células $CD4^+ < 200$ células/μL).
9. A progressão da infecção pelo HIV à Aids leva aproximadamente 10 anos.
10. A vida de um paciente com Aids pode ser prolongada pelo tratamento adequado das infecções oportunistas.
11. Pessoas que não têm CCR5 são resistentes à infecção pelo HIV.
12. Os controladores de elite são sobreviventes de longo prazo que podem ser a chave para o tratamento do HIV.

Métodos diagnósticos (pp. 540-541)

13. Anticorpos contra o HIV são detectados por ELISA e *Western blotting*.
14. Os testes de carga viral plasmática detectam o ácido nucleico viral e são usados para quantificar o HIV no sangue.

Transmissão do HIV (p. 541)

15. O HIV é transmitido por contato sexual, leite materno, agulhas contaminadas, infecção transplacentária, inseminação artificial e transfusão de sangue.
16. Em países desenvolvidos, as transfusões sanguíneas não são uma fonte provável de infecção, pois o sangue é testado para anticorpos contra o HIV.

Aids no mundo (pp. 541-542)

17. A relação heterossexual é o principal meio de transmissão do HIV.

Prevenção e tratamento da Aids (pp. 542-544)

18. A desestimulação da promiscuidade sexual e a utilização de preservativos e agulhas estéreis previnem a transmissão do HIV.
19. O desenvolvimento de uma vacina é difícil, uma vez que o vírus permanece no interior das células hospedeiras e não existe um modelo de imunidade natural para ser mimetizado.
20. Os agentes quimioterápicos atuais têm como alvo as enzimas do vírus, incluindo a transcriptase reversa, integrase e protease. Outros inibidores incluem inibidores de entrada na célula, inibidores de maturação e as teterinas.

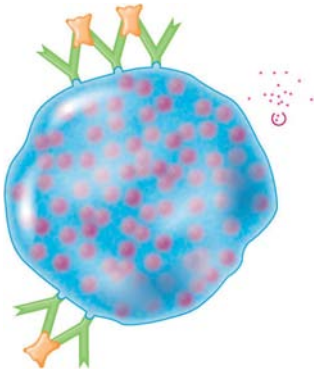
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. DESENHE Identifique e marque a IgE, o antígeno e o mastócito, adicionando um anti-histamínico na figura a seguir. Que tipo de célula é essa? O Singulair interrompe a inflamação ao bloquear os receptores de leucotrienos. Adicione essa ação à figura.



2. No laboratório, o sangue é tipado ao se observar a hemaglutinação. Por exemplo, anticorpos anti-A e hemácias tipo A se agregam. Em uma pessoa tipo A, anticorpos anti-A causam hemólise. Por quê?
3. Discuta as funções dos anticorpos e dos antígenos em um transplante de tecido incompatível.
4. Explique o que acontece quando uma pessoa desenvolve sensibilidade por contato ao carvalho venenoso.
   a. O que causa os sintomas observados?
   b. Como se desenvolve a sensibilidade?
   c. Como essa pessoa poderia ser dessensibilizada ao carvalho venenoso?
5. Por que um teste de ANA (*antinuclear antibody*) diagnostica o lúpus?
6. Diferencie os três tipos de doenças autoimunes. Forneça um exemplo de cada tipo.
7. Resuma as causas das imunodeficiências. Qual é o efeito de uma imunodeficiência?
8. De que maneira as células tumorais diferem antigenicamente das células normais? Explique como as células tumorais podem ser destruídas pelo sistema imune.
9. Se as células tumorais podem ser destruídas pelo sistema imune, como o câncer se desenvolve? O que envolve a imunoterapia?
10. NOMEIE A região Fc desta proteína causa desgranulação quando se liga a basófilos.

Múltipla escolha

1. A dessensibilização para prevenir uma resposta alérgica pode ser obtida pela injeção de doses pequenas e repetidas de:
   a. anticorpos IgE.
   b. antígeno (alérgeno).
   c. histamina.
   d. anticorpos IgG.
   e. anti-histamínicos.
2. O que o termo *pluripotente* significa?
   a. Habilidade de uma única célula se desenvolver em uma célula-tronco embrionária ou adulta.
   b. Habilidade de uma célula-tronco se desenvolver em muitos tipos celulares diferentes.
   c. Um célula sem os antígenos MHC I e MHC II.
   d. Habilidade de uma única célula-tronco curar diferentes tipos de doenças.
   e. Habilidade de uma célula adulta se tornar uma célula-tronco.
3. A autoimunidade citotóxica difere da autoimunidade por imunocomplexo, pois as reações citotóxicas:
   a. envolvem anticorpos.
   b. não envolvem o complemento.
   c. são causadas pelas células T.
   d. não envolvem anticorpos IgE.
   e. nenhuma das alternativas.
4. Anticorpos contra o HIV são ineficazes por todos os motivos a seguir, *exceto*:
   a. o fato de que os anticorpos não são produzidos contra o HIV.
   b. transmissão pela fusão célula-célula.
   c. mudanças antigênicas.
   d. latência.
   e. persistência das partículas virais em vacúolos.
5. A seguir, qual *não* é a causa de uma imunodeficiência natural?
   a. Um gene recessivo que resulta na ausência de um timo.
   b. Um gene recessivo que resulta em poucas células B.
   c. Infecção pelo HIV.
   d. Fármacos imunossupressores.
   e. Todas as alternativas acima são causas de imunodeficiência natural.
6. Quais anticorpos serão encontrados naturalmente no soro de uma pessoa com sangue tipo A, Rh^+?
   a. anti-A, anti-B, anti-Rh.
   b. anti-A, anti-Rh.
   c. anti-A.
   d. anti-B, anti-Rh.
   e. anti-B.

   Use as seguintes opções para relacionar o tipo de hipersensibilidade aos exemplos nas questões 7 a 10.

   a. Hipersensibilidade tipo I.
   b. Hipersensibilidade tipo II.
   c. Hipersensibilidade tipo III.
   d. Hipersensibilidade tipo IV.
   e. Todas as alternativas acima.
7. Anafilaxia localizada.
8. Dermatite alérgica de contato.
9. Devido a imunocomplexos.
10. Reação a uma transfusão de sangue incompatível.

Análise

1. Quando e como nosso sistema imune discrimina entre os antígenos próprios e não próprios?
2. As primeiras preparações usadas para a imunidade passiva adquirida artificialmente eram anticorpos do soro de cavalo. Uma complicação que resultava do uso terapêutico do soro de cavalo era a doença por imunocomplexos. Por que isso ocorria?
3. As pessoas com Aids produzem anticorpos? Em caso positivo, por que se diz que elas apresentam uma imunodeficiência?
4. Quais são os modos de ação dos fármacos anti-Aids?

Aplicações clínicas e avaliação

1. As infecções fúngicas, como o pé de atleta, são crônicas. Esses fungos degradam a queratina da pele, mas não são invasivos e não produzem toxinas. Por que você imagina que muitos dos sintomas de uma infecção fúngica são devidos à hipersensibilidade ao fungo?
2. Após trabalhar em uma fazenda de cogumelos por vários meses, um trabalhador desenvolveu estes sintomas: urticária, edema e aumento dos linfonodos.
   a. O que esses sintomas indicam?
   b. Que mediadores causam esses sintomas?
   c. Como a sensibilidade a um antígeno particular pode ser determinada?
   d. Outros empregados não parecem apresentar quaisquer reações imunes. O que poderia explicar isso?

   (*Dica*: os alérgenos são os conidiósporos dos fungos em crescimento na fazenda de cogumelos.)
3. Médicos administrando vacinas vivas e atenuadas de caxumba e sarampo, preparadas em embriões de galinha, são instruídos a ter epinefrina disponível. A epinefrina não tratará essas infecções virais. Qual é o propósito de manter esse fármaco à disposição?
4. Uma mulher com sangue tipo A+ recebeu uma vez uma transfusão de sangue AB+. Quando ela engravidou de um bebê do tipo B+, ele desenvolveu a doença hemolítica do recém-nascido. Explique por que esse feto desenvolveu essa condição, enquanto outro feto tipo B+, em uma mãe diferente tipo A+, nasceu normal.

Na clínica

Sabendo que você é enfermeira(o), a sua família sempre recorre a você em busca de orientações. O seu irmão deseja saber sobre a tosse que o acomete há duas semanas. Agora, ele está tossindo muco e está certo de que é um quadro de bronquite. Ele questiona se deve usar a amoxicilina que ele guardou de uma prescrição que recebeu no último inverno, quando teve bronquite.

Dica: leia sobre prevenção da resistência microbiana na página 572.

20

Fármacos antimicrobianos

Quando as defesas normais do organismo não são capazes de impedir ou derrotar uma doença, ela frequentemente pode ser tratada por quimioterapia pelo uso de fármacos antimicrobianos. Como os desinfetantes, discutidos no Capítulo 7, os fármacos antimicrobianos agem destruindo ou interferindo no crescimento dos microrganismos. Diferentemente dos desinfetantes, no entanto, esses fármacos devem agir *dentro* do hospedeiro, sem causar dano a ele. Esse é o importante princípio da toxicidade seletiva.

Os antibióticos estão entre as mais importantes descobertas da medicina moderna. Muitas pessoas se recordam do tempo em que pouco podia ser feito para se tratar diversas doenças infecciosas letais. A introdução da penicilina, das sulfanilamidas e de outros agentes antimicrobianos para o tratamento de condições como um apêndice supurado ou o chamado envenenamento do sangue (sepse) resultou em curas que pareciam quase milagrosas.

Hoje, testemunhamos os avanços representados por esses fármacos milagrosos sendo ameaçados pelo desenvolvimento da resistência a antibióticos. Por exemplo, existem relatos frequentes de patógenos estafilocócicos que são resistentes a quase todos os antibióticos disponíveis. Certas populações dos patógenos que causam a tuberculose são agora resistentes a quase todos os fármacos anteriormente efetivos. O Caso clínico deste capítulo descreve uma infecção causada pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibióticos, mostrada na fotografia. Em alguns casos, a medicina dispõe atualmente de poucas armas efetivas para o tratamento das doenças causadas por esses patógenos, muito menos do que aquelas que estavam disponíveis há mais de um século.

As *bactérias Pseudomonas aeruginosa* (em azul) são resistentes a muitos antibióticos.

A história da quimioterapia

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

20-1 Identificar as contribuições de Paul Ehrlich e Alexander Fleming para a quimioterapia.

20-2 Identificar os micróbios que produzem a maioria dos antibióticos.

O surgimento da quimioterapia moderna é creditado aos esforços de Paul Ehrlich, na Alemanha, durante a primeira parte do século XX. Enquanto tentava corar bactérias sem corar os tecidos circundantes, ele especulava sobre alguma "bala mágica" que encontraria e destruiria patógenos de forma seletiva, mas sem afetar o hospedeiro. Essa ideia forneceu a base para a **toxicidade seletiva** e para a **quimioterapia**, termo que ele próprio cunhou.

Em 1928, Alexander Fleming observou que o crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus* foi inibido em uma área que circundava a colônia de um bolor que havia contaminado a placa de Petri (Figura 1.5, p. 11). O bolor foi identificado como *Penicillium notatum*, e seu composto ativo, isolado logo em seguida, foi chamado de penicilina. Reações inibidoras similares entre colônias em meio sólido são comumente observadas na microbiologia, e o mecanismo de inibição é chamado de *antibiose* (**Figura 20.1**). Dessa palavra surgiu o termo **antibiótico**, substância produzida pelos microrganismos que, em pequenas quantidades, inibe outro microrganismo. Portanto, os fármacos sulfas totalmente sintéticos, por exemplo, são tecnicamente fármacos **antimicrobianos**, não antibióticos, distinção frequentemente ignorada na prática. A descoberta das sulfas teve início em 1927 e surgiu de uma busca sistemática por substâncias químicas por cientistas industriais alemães. Em 1932, descobriu-se que um composto, chamado de vermelho de prontosil, corante contendo sulfanilamida, controlava infecções estreptocócicas em camundongos. Durante a Segunda Guerra Mundial, os exércitos aliados utilizaram amplamente esse composto de sulfanilamida. A descoberta e o uso das sulfas deixaram claro que agentes antimicrobianos práticos poderiam ser eficientes contra infecções bacterianas sistêmicas, o que fez ressurgir o interesse pelas descobertas anteriores sobre a penicilina.

Em 1940, foram realizados os primeiros ensaios clínicos da penicilina. Em tempos de guerra, no Reino Unido, pesquisas visando ao desenvolvimento da produção em larga escala de penicilina não eram possíveis, de modo que essa tarefa havia sido transferida para os Estados Unidos. A cultura original de *P. notatum* não era um produtor muito eficiente do antibiótico. Ela foi logo substituída por uma linhagem mais produtiva. Esse organismo valioso (uma linhagem de *Penicillium chrysogenum*) foi inicialmente isolado a partir de um melão cantaloupe mofado, comprado em um mercado de Peoria, Illinois, Estados Unidos.

Descoberta e uso dos antibióticos nos dias atuais

Hoje, os antibióticos são relativamente fáceis de serem descobertos, mas poucos têm algum valor médico ou comercial. Alguns são utilizados comercialmente para outros fins, em vez de serem aplicados no tratamento de doenças – por exemplo, como suplemento na alimentação animal (ver quadro Foco clínico, p. 573).

Figura 20.1 Observação laboratorial da antibiose. Qualquer pessoa, ao plaquear microrganismos de ambientes naturais, sobretudo do solo, com frequência verá exemplos de inibição bacteriana por antibióticos produzidos por bactérias, principalmente espécies do gênero *Streptomyces*.

P Existiria alguma vantagem para um micróbio do solo em produzir um antibiótico?

Existe uma urgência crescente de se encontrar respostas para o problema progressivo da **resistência a antibióticos**, fenômeno no qual medicamentos anteriormente eficazes apresentam cada vez menos impacto sobre as bactérias.

Mais da metade dos nossos antibióticos são produzidos por espécies de *Streptomyces*, bactérias filamentosas que comumente habitam o solo. Alguns poucos antibióticos são produzidos por bactérias formadoras de endósporos, como os *Bacillus*,

Caso clínico: às escuras

A cirurgiã oftalmológica Dra. Vanessa Singh realizou centenas de transplantes de córnea sem incidentes em sua carreira. Ela fica compreensivelmente preocupada quando uma mulher de 76 anos, operada por ela na véspera, desenvolve uma infecção da córnea. A Dra. Singh administrou a injeção de gentamicina subconjuntival profilática adequada na paciente após o transplante; por isso, ela fica intrigada com a presença da infecção. A gentamicina pós-operatória é recomendada nos casos de transplante de córnea, pois *Staphylococcus epidermidis* e *S. aureus* são os organismos mais comuns associados a infecções oculares pós-operatórias.

Do olho da paciente, a Dra. Singh coleta uma amostra para cultura e envia para o laboratório para análise. A cultura retorna positiva para *Pseudomonas aeruginosa*. A Dra. Singh confere com o banco de olhos e descobre que um homem de 30 anos, que recebeu a outra córnea do doador, também desenvolveu uma infecção por *P. aeruginosa* em 24 horas após a cirurgia. Esse paciente também recebeu gentamicina profilática, a fim de prevenir infecções.

O que a Dra. Singh precisa saber? Leia mais para descobrir.

Tabela 20.1 Fontes representativas de antibióticos

Microrganismo	Antibiótico
BASTONETES GRAM-POSITIVOS	
Bacillus subtilis	Bacitracina
Paenibacillus polymyxa	Polimixina
ACTINOMICETOS	
Streptomyces nodosus	Anfotericina B
Streptomyces venezuelae	Cloranfenicol
Streptomyces aureofaciens	Clorotetraciclina e tetraciclina
Saccharopolyspora erythraea	Eritromicina
Streptomyces fradiae	Neomicina
Streptomyces griseus	Estreptomicina
Micromonospora purpurea	Gentamicina
FUNGOS	
Cephalosporium spp.	Cefalotina
Penicillium griseofulvum	Griseofulvina
Penicillium chrysogenum	Penicilina

e outros são produzidos por bolores, a maioria pertencente aos gêneros *Penicillium* e *Cephalosporium*. Ver na **Tabela 20.1** as fontes de muitos antibióticos atualmente em uso – um grupo de organismos surpreendentemente limitado. Um estudo analisou 400 mil culturas microbianas que geraram apenas três fármacos utilizáveis. Em especial, é interessante notar que praticamente todos os micróbios produtores de antibióticos apresentam algum tipo de processo de esporulação.

A maioria dos antibióticos em uso hoje foi descoberta por métodos que requeriam a identificação e o cultivo de colônias de organismos produtores de antibióticos, principalmente a partir da seleção de amostras provenientes do solo. É bastante fácil identificar micróbios em amostras que tenham atividade antimicrobiana; contudo, muitos são tóxicos ou não têm utilidade comercial. Além disso, muitos desses achados revelaram-se exemplos de "frutos ao alcance da mão", e a continuação das pesquisas frequentemente resultava na descoberta dos mesmos antibióticos. Por exemplo, cerca de 1 a cada 100 actinomicetos do solo produzem estreptomicina, e 1 a cada 250 produzem tetraciclina. Por outro lado, descobrir um antibiótico produzido por apenas um microrganismo do solo ou do mar entre 10 milhões é uma tarefa difícil. Mesmo os *métodos de alto desempenho* modernos, que realizam rapidamente a triagem de grandes quantidades de micróbios na busca por novos antibióticos, não conseguiram produzir muitas novas descobertas. De fato, nos últimos 40 anos, a pesquisa utilizando métodos estabelecidos levou à utilização clínica de apenas alguns novos tipos estruturais de inibidores antimicrobianos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quem cunhou o termo *quimioterapia*? **20-1**
- Mais da metade dos nossos antibióticos é produzida por um determinado gênero de bactérias. Qual gênero é esse? **20-2**

Espectro de atividade antimicrobiana

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

20-3 Descrever os problemas da quimioterapia contra infecções causadas por vírus, fungos, protozoários e helmintos.

20-4 Definir os seguintes termos: *espectro de atividade, antibiótico de amplo espectro, superinfecção.*

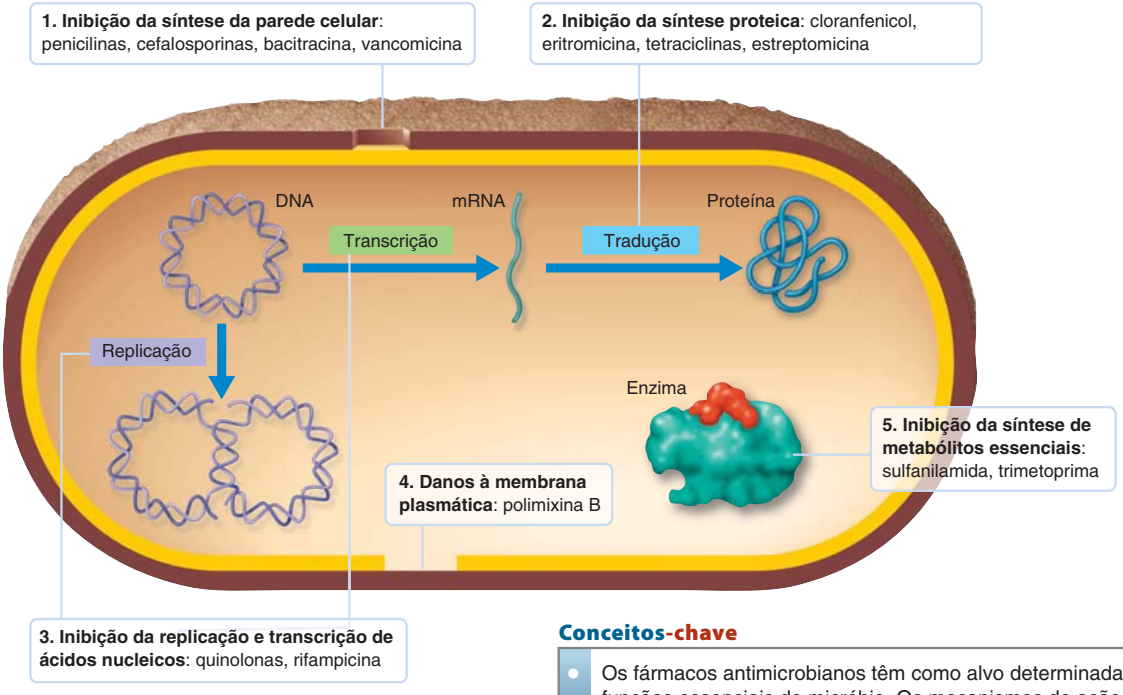
É comparativamente fácil descobrir ou desenvolver fármacos efetivos contra células procarióticas e que não afetem as células eucarióticas dos seres humanos. Esses dois tipos celulares se diferenciam substancialmente de vários modos, como pela presença ou ausência de parede celular, pela estrutura fina de seus ribossomos e por detalhes de seus metabolismos. Assim, a toxicidade seletiva apresenta diversos alvos. O problema é mais complicado quando o patógeno tem células eucarióticas, como fungos, protozoários ou helmintos. Em nível celular, esses organismos se assemelham às células humanas muito mais intimamente do que as células bacterianas. Assim, um fármaco que tenha como alvo esses patógenos geralmente também danifica o hospedeiro. O nosso arsenal contra esses tipos de patógenos é muito mais limitado do que o nosso arsenal de fármacos antibacterianos. As infecções virais também são particularmente difíceis de tratar, uma vez que o patógeno está dentro da célula do hospedeiro humano, e porque a informação genética do vírus direciona a célula humana a produzir mais vírus, em vez de sintetizar materiais celulares normais.

Alguns fármacos têm um **espectro restrito de atividade microbiana**, ou alcance dos diferentes tipos microbianos que eles podem afetar. A penicilina G, por exemplo, afeta bactérias gram-positivas, mas apenas algumas poucas bactérias gram-negativas. Os antibióticos que afetam uma ampla variedade de bactérias gram-positivas ou gram-negativas são chamados de **antibióticos de amplo espectro**.

Um fator primordial envolvido na toxicidade seletiva de ação antibacteriana reside na camada externa de lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas e nas porinas, que formam canais aquosos através dessa camada (ver Figura 4.13c, p. 82). Fármacos que atravessam os canais de porinas precisam ser relativamente pequenos e, preferencialmente, hidrofílicos. Fármacos que são lipofílicos (apresentam afinidade por lipídeos) ou especialmente grandes não conseguem penetrar imediatamente em uma bactéria gram-negativa.

A **Tabela 20.2** resume o espectro de atividade de vários fármacos quimioterápicos. Uma vez que a identidade de um patógeno nem sempre é imediatamente reconhecida, um fármaco de amplo espectro parece ser vantajoso no tratamento de uma doença por poupar um tempo precioso. No entanto, a desvantagem é que esses fármacos destroem também grande parte da mi-

20.2 FIGURA DE BASE Principais mecanismos de ação dos fármacos antibacterianos



Conceitos-chave

- Os fármacos antimicrobianos têm como alvo determinadas funções essenciais do micróbio. Os mecanismos de ação incluem a inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da síntese de ácidos nucleicos, danos à membrana plasmática ou inibição da síntese de metabólitos essenciais.
- Os fármacos antimicrobianos não devem interferir com as funções essenciais do hospedeiro do microrganismo.

crobiota normal do hospedeiro. A microbiota normal geralmente compete e limita o crescimento de patógenos e outros micróbios. Se o antibiótico não for capaz de destruir determinados organismos na microbiota normal, mas eliminar os seus competidores, os sobreviventes podem proliferar e se tornarem patógenos oportunistas. Um exemplo que é observado muitas vezes é o crescimento excessivo da levedura *Candida albicans*, a qual não é sensível aos antibióticos bacterianos. Esse crescimento excessivo é chamado de **superinfecção**, termo também aplicado ao crescimento do patógeno-alvo que desenvolveu resistência a um antibiótico. Nessa situação, essa linhagem resistente ao antibiótico substituirá a linhagem originalmente sensível, e a infecção permanece.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique pelo menos uma justificativa para ser tão difícil atingir um vírus patogênico sem danificar as células do hospedeiro. **20-3**
- Por que antibióticos com espectro de atividade muito amplo podem, a princípio, não ser tão úteis quanto se imagina? **20-4**

Ação dos fármacos antimicrobianos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

20-5 Identificar cinco mecanismos de ação dos fármacos antimicrobianos.

Os fármacos antimicrobianos podem ser **bactericidas** (destroem os micróbios diretamente) ou **bacteriostáticos** (impedem o crescimento dos micróbios). Na bacteriostase, as próprias defesas do hospedeiro, como a fagocitose e a produção de anticorpos, normalmente destroem o microrganismo. Os principais modos de ação estão resumidos na **Figura 20.2**.

Tabela 20.2 Espectro de atividade dos antibióticos e de outros fármacos antimicrobianos

Procariotos				Eucariotos			
Micobactérias*	Bactérias gram-negativas	Bactérias gram-positivas	Clamídias, Riquétsias†	Fungos	Protozoários	Helmintos	Vírus
Isoniazida ⟷		Penicilina G ⟷		Cetoconazol ⟷		Niclosamida (tênias) ⟷	
Estreptomicina ⟷					Mefloquina (malária) ⟷		Aciclovir ⟷
Tetraciclina ⟷						Praziquantel (fascíolas) ⟷	

*O crescimento dessas bactérias frequentemente ocorre dentro de macrófagos ou estruturas teciduais.
†Bactérias intracelulares obrigatórias.

Inibição da síntese de parede celular

A penicilina, o primeiro antibiótico verdadeiro a ser descoberto e utilizado (não se considerando as sulfas), é um exemplo de inibidor da síntese de parede celular.

A parede celular de uma bactéria consiste em uma rede macromolecular, chamada de peptideoglicano. Lembre-se, do Capítulo 4, que o peptideoglicano é encontrado apenas nas paredes celulares bacterianas. A penicilina e alguns outros antibióticos previnem a síntese de peptideoglicanos intactos; consequentemente, a parede celular fica enfraquecida, e a célula sofre lise (**Figura 20.3**). Uma vez que a penicilina age sobre o processo de síntese, apenas células que estejam crescendo ativamente são afetadas por esses antibióticos – e, já que as células humanas não têm parede celular constituída por peptideoglicano, a penicilina apresenta pouca toxicidade para as células do hospedeiro.

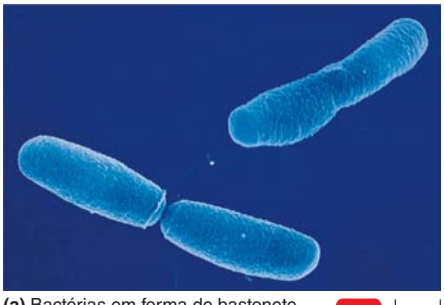
Inibição da síntese proteica

Como a síntese de proteínas é comum a todas as células, sejam procarióticas ou eucarióticas, esse processo pareceria um alvo improvável para a toxicidade seletiva. Entretanto, uma diferença notável entre procariotos e eucariotos é a estrutura de seus ribossomos. As células eucarióticas têm ribossomos 80S, ao passo que as células procarióticas têm ribossomos 70S (Capítulo 4, p. 91). A diferença na estrutura ribossomal é a razão da toxicidade seletiva dos antibióticos que afetam a síntese de proteínas. Contudo, as mitocôndrias (importantes organelas eucarióticas) também contêm ribossomos 70S similares àqueles de bactérias. Dessa forma, antibióticos que afetam os ribossomos 70S podem causar efeitos adversos nas células do hospedeiro. Entre os antibióticos que interferem na síntese proteica estão o cloranfenicol, a eritromicina, a estreptomicina e as tetraciclinas (**Figura 20.4**).

Danos à membrana plasmática

Determinados antibióticos, principalmente aqueles compostos por polipeptídeos, provocam mudanças na permeabilidade da membrana plasmática, que resultam na perda de metabólitos importantes pela célula microbiana.

Alguns fármacos antifúngicos, como a anfotericina B, o miconazol e o cetoconazol, são eficientes contra uma gama considerável de doenças fúngicas. Esse fármacos se associam aos esteróis da membrana plasmática fúngica e danificam a membrana (**Figura 20.5**). Uma vez que as membranas plasmáticas bacterianas geralmente não possuem esteróis, esses antibióticos não apresentam ação contra bactérias.

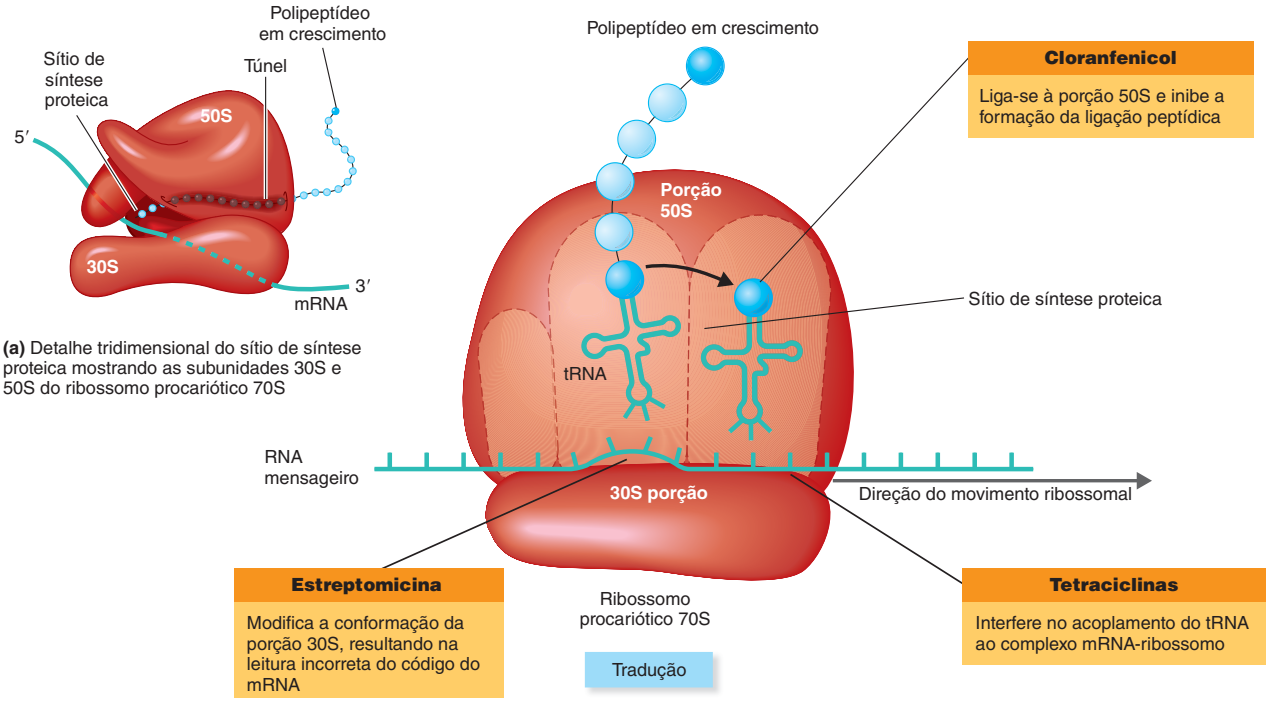


(a) Bactérias em forma de bastonete antes da ação da penicilina

(b) A célula bacteriana sofre lise à medida que a penicilina enfraquece a parede celular

Figura 20.3 A inibição da síntese da parede celular bacteriana pela penicilina.

P Por que as penicilinas não afetam as células humanas?



(a) Detalhe tridimensional do sítio de síntese proteica mostrando as subunidades 30S e 50S do ribossomo procariótico 70S

(b) O diagrama indica os diferentes pontos nos quais o cloranfenicol, as tetraciclinas e a estreptomicina exercem suas atividades

Figura 20.4 A inibição da síntese proteica por antibióticos. **(a)** O detalhe mostra como o ribossomo procariótico 70S é organizado em duas subunidades, 30S e 50S. Perceba como a cadeia polipeptídica em crescimento atravessa um túnel na subunidade 50S a partir do sítio de síntese proteica. **(b)** O diagrama mostra os diferentes pontos nos quais o cloranfenicol, as tetraciclinas e a estreptomicina exercem suas atividades.

P Por que os antibióticos que inibem a síntese proteica afetam as bactérias, mas não as células humanas?

Inibição da síntese de ácidos nucleicos

Vários antibióticos interferem nos processos de replicação e transcrição do DNA nos microrganismos. Alguns fármacos com essa atividade apresentam utilidade extremamente limitada, pois também interferem no metabolismo do DNA e do RNA de mamíferos.

Inibição da síntese de metabólitos essenciais

Uma atividade enzimática em particular de um microrganismo pode ser *inibida competitivamente* por uma substância (*antimetabólito*) que se assemelha intimamente ao substrato normal da enzima (ver Figura 5.7, p. 116). Um exemplo de inibição competitiva é a relação entre o antimetabólito sulfanilamida (fármaco sulfa) e o **ácido *para*minobenzoico** (**PABA**). Em muitos microrganismos, o PABA é o substrato para uma reação enzimática que leva à síntese de ácido fólico, vitamina que atua como coenzima para a síntese de bases purínicas e pirimidínicas de ácidos nucleicos e de muitos aminoácidos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual função celular é inibida pelas tetraciclinas? **20-5**

Figura 20.5 Dano à membrana plasmática de uma célula de levedura, causado por um fármaco antifúngico. A célula perde seu conteúdo citoplasmático à medida que a membrana plasmática é degradada pelo fármaco antifúngico miconazol.

P Muitos fármacos antifúngicos se associam aos esteróis na membrana plasmática. Por que eles não se combinam aos esteróis nas membranas de células humanas?

Fármacos antimicrobianos comumente utilizados

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **20-6** Explicar por que os fármacos descritos nesta seção são específicos para determinadas bactérias.
- **20-7** Listar as vantagens de cada um dos seguintes fármacos em relação à penicilina: penicilinas semissintéticas, cefalosporinas e vancomicina.
- **20-8** Explicar por que a isoniazida e o etambutol são agentes antimicobacterianos.
- **20-9** Descrever como cada uma dos seguintes fármacos inibe a síntese proteica: aminoglicosídeos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolídeos.
- **20-10** Comparar a polimixina B, a bacitracina e a neomicina em relação aos seus mecanismos de ação.
- **20-11** Descrever como as rifamicinas e as quinolonas destroem as bactérias.
- **20-12** Descrever como os fármacos sulfas inibem o crescimento microbiano.
- **20-13** Explicar os mecanismos de ação dos fármacos antifúngicos atuais.
- **20-14** Explicar os mecanismos de ação dos fármacos antivirais atuais.
- **20-15** Explicar os mecanismos de ação dos fármacos antiprotozoários e anti-helmínticas atuais.

A **Tabela 20.3** resume os fármacos antibacterianos comumente utilizados. A **Tabela 20.4** resume as cefalosporinas, um grupo de fármacos antibacterianos. A **Tabela 20.5** resume os fármacos comumente utilizados que são efetivos contra fungos, vírus, protozoários e helmintos.

Antibióticos antibacterianos: inibidores da síntese de parede celular

Para que um antibiótico funcione como uma "bala mágica", ele geralmente precisa afetar estruturas ou funções microbianas diferentes das estruturas ou funções dos mamíferos. A célula eucariótica dos mamíferos geralmente não tem parede celular; em vez disso, ela tem apenas uma membrana plasmática (ver Capítulo 4). Até mesmo essa membrana difere em composição da membrana plasmática de células procarióticas. Por essa razão, a parede celular microbiana é um alvo atraente para a ação dos antibióticos.

Penicilina

O termo **penicilina** refere-se a um grupo formado por mais de 50 antibióticos quimicamente relacionados (**Figura 20.6**). Todas as penicilinas têm uma estrutura central comum, contendo um anel β-lactâmico, chamado de núcleo. Os tipos de penicilina são diferenciados pelas cadeias laterais químicas associadas aos seus núcleos. Elas impedem a ligação cruzada entre peptideoglicanos, o que interfere nos estágios finais da construção das paredes celulares, principalmente de bactérias gram-positivas (ver Figura 4.13a, p. 82). As penicilinas podem ser produzidas de forma natural ou semissintética.

Tabela 20.3 Fármacos antibacterianos

Fármacos agrupados de acordo com o mecanismo de ação	Comentários
INIBIDORES DA SÍNTESE DE PAREDE CELULAR	
Penicilinas naturais	
Penicilina G	Contra bactérias gram-negativas; requer injeção
Penicilina V	Contra bactérias gram-positivas; administração oral
Penicilinas semissintéticas	
Oxacilina	Resistente à penicilinase
Ampicilina	Amplo espectro
Amoxicilina	Amplo espectro; combinada com um inibidor de penicilinase
Aztreonam	Um monobactamo; efetivo contra bactérias gram-negativas, incluindo *Pseudomonas* spp.
Imipenem	Um carbapenemo; espectro de ação muito amplo
Cefalosporinas	
Cefalosporina	Cefalosporina de primeira geração; atividade similar à penicilina; requer injeção
Cefixima	Cefalosporina de quarta geração; administração oral
Antibióticos polipeptídicos	
Bacitracina	Contra bactérias gram-positivas; aplicação tópica
Vancomicina	Um tipo de glicopeptídeo; resistente à penicilinase; contra bactérias gram-positivas

(*continua*)

Tabela 20.3 **Fármacos antibacterianos** (*Continuação*)

Fármacos agrupados de acordo com o mecanismo de ação	Comentários
Antibióticos antimicobacterianos	
Isoniazida	Inibe a síntese do ácido micólico, um componente da parede celular de *Mycobacterium* spp.
Etambutol	Inibe a incorporação do ácido micólico na parede celular de *Mycobacterium* spp.
INIBIDORES DA SÍNTESE PROTEICA	
Cloranfenicol	Amplo espectro de ação; potencialmente tóxico
Aminoglicosídeos	
Estreptomicina	Amplo espectro de ação, incluindo micobactérias
Neomicina	Uso tópico; amplo espectro de ação
Gentamicina	Amplo espectro de ação, incluindo *Pseudomonas* spp.
Pleuromutilinas	
Mutilina, retapamulina	Inibe bactérias gram-positivas
Tetraciclinas	
Tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina	Amplo espectro de ação, incluindo clamídias e riquétsias; aditivo de rações animais
Macrolídeos	
Eritromicina	Alternativa à penicilina
Azitromicina, claritromicina	Semissintéticos; espectro de ação mais amplo e penetração tecidual superior à eritromicina
Telitromicina (Ketek)	Nova geração de macrolídeos semissintéticos, usados para combater a resistência a outros macrolídeos
Estreptograminas	
Quinupristina e dalfopristina (Synercid)	Alternativa ao tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas resistentes à vancomicina
Oxazolidinonas	
Linezolida (Zyvox)	Útil principalmente contra bactérias gram-positivas resistentes à penicilina
Glicilciclinas	
Tigeciclina	Amplo espectro de ação, especialmente contra *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA, de *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) e *Acinetobacter*
DANO À MEMBRANA PLASMÁTICA	
Polimixina B	Uso tópico, bactérias gram-negativas, incluindo *Pseudomonas* spp.
Lipopeptídeos	
Daptomicina	Para o tratamento de infecções por MRSA
INIBIDORES DA SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLEICOS	
Rifamicinas	
Rifampicina	Inibe a síntese de mRNA; tratamento da tuberculose
Quinolonas e fluoroquinolonas	
Ácido nalidíxico, norfloxacina, cipofloxacina	Inibem a síntese de DNA; amplo espectro de ação; infecções do trato urinário
Gatifloxacina	Quinolonas da geração mais nova; potência aumentada contra bactérias gram-positivas
INIBIDORES COMPETITIVOS DA SÍNTESE DE METABÓLITOS ESSENCIAIS	
Sulfonamidas	
Trimetoprim-sulfametoxazol	Amplo espectro de ação; a combinação é muito utilizada

Tabela 20.4 Agrupamento diferencial de cefalosporinas

Geração	Descrição	Exemplo
Primeira	Nível relativamente restrito de atividade, principalmente contra bactérias gram-negativas	Cefalotina
Segunda	Espectro mais amplo contra bactérias gram-negativas	Cefamandol (IV) Cefaclor (oral)
Terceira	Mais ativa contra bactérias gram-negativas, incluindo algumas pseudomonadas; precisa ser injetada	Ceftazidima
Quarta	Requer injeções; espectro de atividade mais amplo	Cefepima

Tabela 20.5 Fármacos antifúngicos, antivirais, antiprotozoários e anti-helmínticos

	Modo de ação	Comentários
FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS		
Agentes que afetam os esteróis fúngicos (membrana plasmática)		
Polienos		
Anfotericina B	Danos à membrana plasmática	Infecções fúngicas sistêmicas, fungicida
Azóis		
Clotrimazol, miconazol	Inibição da síntese da membrana plasmática	Uso tópico
Cetoconazol	Inibição da síntese da membrana plasmática	Pode ser administrado oralmente no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas
Alilaminas		
Terbinafina, naftifina	Inibição da síntese da membrana plasmática	Tratamento de doenças resistentes aos azóis
Agentes que afetam as paredes celulares dos fungos		
Equinocandinas		
Caspofungina (Cancidas)	Inibição da síntese da parede celular	Apenas uso intravenoso
Agentes inibidores de ácidos nucleicos		
Flucitosina	Inibição da síntese de RNA	Geralmente em combinação com outros antifúngicos
Outros fármacos antifúngicos		
Griseofulvina	Inibição dos microtúbulos mitóticos	Infecções fúngicas da pele
Tolnaftato	Desconhecido	Pé de atleta
FÁRMACOS ANTIVIRAIS		
Inibidores de entrada e fusão		
Maraviroc	Liga-se ao CCR5	Tratamento do HIV
Zanamivir, oseltamivir	Inibição da neuraminidase do vírus *influenza*	Tratamento da gripe (*influenza*)
Inibidores do desnudamento		
Amantadina, zimantadina	Inibição do desnudamento	Tratamento da gripe (*influenza*)
Inibidores da integração genômica e da síntese de ácidos nucleicos		
Zidovudina (AZT)	Inibição da síntese de DNA ou RNA	Utilizado principalmente contra o HIV
Aciclovir, ganciclovir, ribavirina, lamivudina	Inibição da síntese de DNA ou RNA	Utilizados principalmente contra os herpes-vírus
Cidofovir	Inibição da síntese de DNA ou RNA	Infecções por citomegalovírus; possivelmente eficaz contra varíola
Adefovir dipivoxil (Hepsera)	Inibidor competitivo da transcriptase reversa do vírus da hepatite B (HBV)	Tratamento das infecções resistentes à lamivudina

(*continua*)

Tabela 20.5 Fármacos antifúngicos, antivirais, antiprotozoários e anti-helmínticos (*Continuação*)

	Modo de ação	Comentários
Inibidores de montagem e liberação		
Saquinavir	Inibidor de protease	Tratamento do HIV
Boceprevir	Inibidor de protease	Tratamento da hepatite C
Zanamivir, oseltamivir	Inibidores de neuraminidase	Tratamento da gripe (*influenza*)
Interferons		
Interferon alfa	Inibição da disseminação do vírus para novas células	Hepatite viral
FÁRMACOS ANTIPROTOZOÁRIOS		
Cloroquina	Inibição da síntese de DNA	Malária; eficaz apenas durante o estágio eritrocítico
Di-iodo-hidroxiquina	Desconhecido	Infecções amebianas; amebicida
Metronidazol, tinidazol	Interferência no metabolismo anaeróbio	Giardíase, amebíase, tricomoníase
FÁRMACOS ANTI-HELMÍNTICOS		
Niclosamida	Prevenção da geração de ATP nas mitocôndrias	Infecções por tênias; matam tênias
Praziquantel	Alteração da permeabilidade de membranas plasmáticas	Infecções por tênias e fascíolas; matam platelmintos
Pamoato de pirantel	Bloqueio neuromuscular	Nematelmintos intestinais; matam nematelmintos
Mebendazol, albendazol	Inibe a absorção de nutrientes	Nematelmintos intestinais
Ivermectina	Paralisação do verme	Principalmente nematelmintos intestinais; ocasionalmente usada no tratamento de sarna, ácaros e piolhos

Penicilinas naturais As penicilinas extraídas de culturas do bolor *Penicillium* são chamadas de **penicilinas naturais** (Figura 20.6a). O composto protótipo de todas as penicilinas é a *penicilina G*. Ela tem um espectro de atividade restrito, mas útil, e frequentemente é o fármaco de escolha contra a maioria dos estafilococos, estreptococos e diversas espiroquetas. Quando inoculada por injeção intramuscular, a penicilina G é rapidamente excretada do organismo dentro de 3 a 6 horas (**Figura 20.7**). Quando admi-

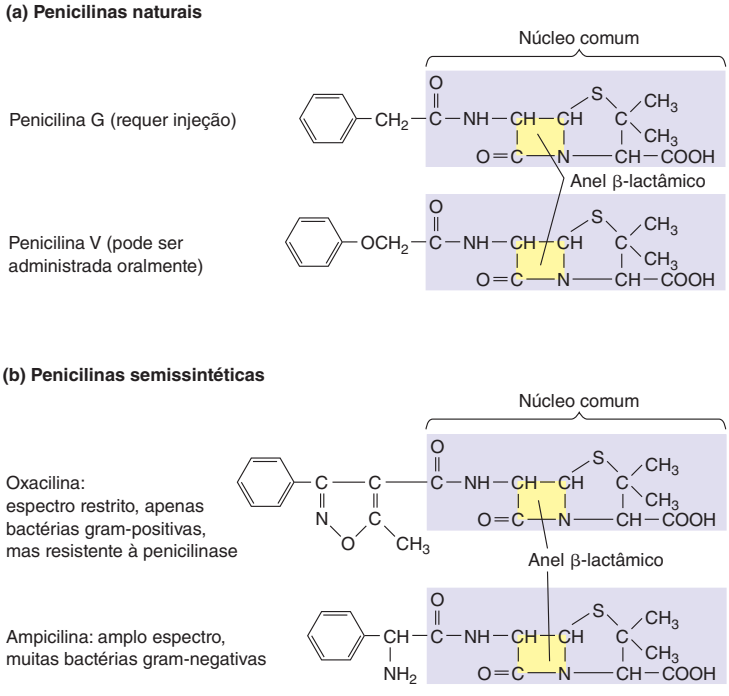


Figura 20.6 A estrutura das penicilinas, antibióticos antibacterianos. A porção que todas as penicilinas possuem em comum – a que contém o anel β-lactâmico (em amarelo) – está sombreada em roxo. As porções não sombreadas representam as cadeias laterais que distinguem uma penicilina da outra.

P O que o termo *semissintético* significa?

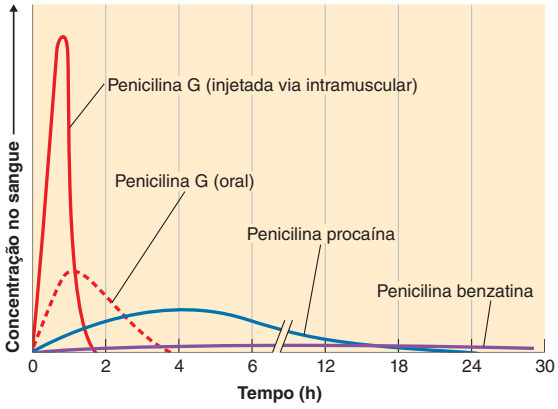


Figura 20.7 Retenção da penicilina G. A penicilina G normalmente é injetada (linha sólida vermelha); quando administrada por esta via, o fármaco apresenta-se em altas concentrações no sangue, mas é eliminado rapidamente. Quando administrada oralmente (linha vermelha pontilhada), a penicilina G é destruída pelos ácidos estomacais e não é muito eficiente. É possível melhorar a retenção da penicilina G ao combiná-la com outros compostos, como a procaína e a benzatina (linhas azuis e roxas). Entretanto, a concentração sanguínea alcançada é baixa, e a bactéria-alvo precisa ser extremamente sensível ao antibiótico.

P Como a baixa concentração da penicilina G pode selecionar bactérias resistentes à penicilina?

nistrada oralmente, a acidez dos fluidos digestórios no estômago diminui a sua concentração. A penicilina procaína, uma combinação dos fármacos procaína e penicilina G, é retida no organismo em concentrações detectáveis por até 24 horas, com o pico de concentração ocorrendo em quatro horas. Tempos de retenção ainda mais prolongados podem ser alcançados com o uso da *penicilina benzatina*, combinação da benzatina e da penicilina G. Embora tempos de retenção de até quatro meses possam ser obtidos, a concentração do fármaco é tão baixa que os microrganismos precisam ser muito sensíveis à ela. A penicilina V, que é estável na acidez estomacal e pode ser administrada oralmente, e a penicilina G são as penicilinas naturais utilizadas com mais frequência.

As penicilinas naturais apresentam algumas desvantagens. As principais são o seu estreito espectro de atividade e a sua susceptibilidade a penicilinases. As *penicilinases* são enzimas produzidas por muitas bactérias, principalmente espécies de *Staphylococcus*, que clivam o anel β-lactâmico da molécula de penicilina (**Figura 20.8**). Devido a essa característica, as penicilinases são muitas vezes chamadas de β-*lactamases*.

Penicilinas semissintéticas Uma variedade de **penicilinas semissintéticas** tem sido desenvolvida na tentativa de superar as desvantagens das penicilinas naturais (Figura 20.6b). Os cientistas desenvolvem essas penicilinas de duas maneiras. Primeiro, é possível interromper a síntese da molécula pelo *Penicillium* e obter apenas o núcleo comum das penicilinas para ser utilizado. Segundo, é possível remover as cadeias laterais de moléculas naturais completas e, em seguida, adicionar quimicamente outras cadeias laterais que as tornem mais resistentes a penicilinases, ou os cientistas podem ampliar seu espectro de ação. Daí o termo *semissintético*: parte da penicilina é produzida pelo bolor e parte é adicionada sinteticamente.

Penicilinas resistentes à penicilinase A resistência das infecções estafilocócicas ao tratamento com penicilinas logo se tornou um problema, devido ao gene da β-lactamase codificado em plasmídeos. Antibióticos que eram relativamente resistentes a essa enzima, como a penicilina semissintética *meticilina,* foram introduzidos na prática clínica, contudo a resistência a eles também surgiu rapidamente; assim, o organismo que apresenta essa resistência é denominado ***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina** (**MRSA**, de *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (ver quadro Foco clínico, no Capítulo 14, p. 411). A resistência tornou-se tão prevalente que o uso da meticilina foi descontinuado nos Estados Unidos. O termo passou a ser aplicado a linhagens que desenvolveram resistência a uma ampla variedade de penicilinas e cefalosporinas. Isso inclui outros antibióticos resistentes à penicilinase, como a *oxacilina*, e aqueles associados a inibidores de β-lactamase. Ver discussão sobre resistência a antibióticos, página 569.

Penicilinas de espectro estendido Com o objetivo de resolver o problema do espectro restrito de atividade das penicilinas naturais, as penicilinas semissintéticas de amplo espectro foram desenvolvidas. Essas novas penicilinas são eficientes contra muitas bactérias gram-negativas e também contra gram-positivas, embora elas não sejam resistentes a penicilinases.

As primeiras penicilinas dessa categoria foram as aminopenicilinas, como a *ampicilina* e a *amoxicilina*.

Quando a resistência bacteriana a elas se tornou comum, as carboxipenicilinas foram desenvolvidas. Membros desse grupo, que inclui a *carbenicilina* e a *ticarcilina*, apresentam, ainda, maior atividade contra bactérias gram-negativas e têm a vantagem especial de serem ativos contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Entre as adições mais recentes à família das penicilinas estão as ureidopenicilinas, que incluem a *mezlocilina* e a *azlocilina*.

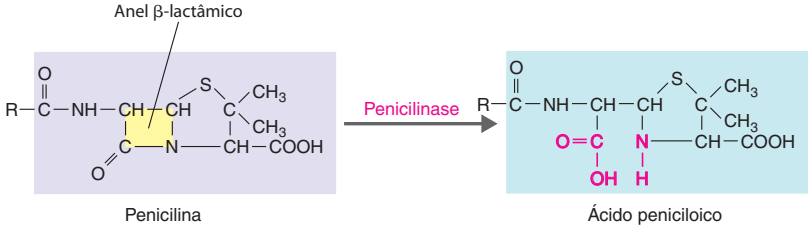


Figura 20.8 O efeito da penicilinase sobre as penicilinas. A produção bacteriana desta enzima, que aparece quebrando o anel β-lactâmico no diagrama ao lado, é a forma de resistência a penicilinas mais comum. R é uma abreviação para os grupos químicos das cadeias laterais, que acabam por diferenciar compostos similares ou idênticos.

P O que é uma penicilinase?

Essas penicilinas de amplo espectro são resultantes da modificação da estrutura da ampicilina. Entretanto, a busca por modificações ainda mais eficientes na penicilina continua.

Penicilinas associadas a inibidores da β-Lactamase Uma abordagem distinta para combater a proliferação da penicilinase é associar penicilinas ao *clavulanato de potássio* (*ácido clavulânico*), substância produzida por um estreptomiceto. O clavulanato de potássio é um inibidor não competitivo da penicilinase sem qualquer ação antimicrobiana própria. Ele tem sido associado a algumas novas penicilinas de amplo espectro, como a *amoxicilina*. Essa combinação é mais conhecida pelo seu nome comercial, Augmentin.

Carbapenemos

Os **carbapenemos** são uma classe de antibióticos β-lactâmicos em que um átomo de carbono é substituído por um átomo de enxofre e uma ligação dupla é adicionada ao núcleo da penicilina. Esses antibióticos inibem a síntese da parede celular e têm um espectro de atividade extremamente amplo. Um representante desse grupo é a Primaxina, combinação de *imipenem* e *cilastatina*. A cilastatina não tem atividade antimicrobiana intrínseca, mas previne a degradação da combinação nos rins. Testes têm demonstrado que a Primaxina é ativa contra 98% de todos os organismos isolados de pacientes hospitalizados. Um dos poucos antibióticos introduzidos nos últimos anos (2007) é o *doripenem*, um carbapenemo. Ele é especialmente útil contra infecções por *Pseudomomas aeruginosa*.

Monobactamos

Outro método de evitar os efeitos da penicilinase é mostrado pelo *aztreonam*, que é o primeiro membro de uma nova classe de antibióticos. Esse antibiótico sintético apresenta apenas um único anel β-lactâmico, em vez do duplo anel convencional, sendo, portanto, conhecido como **monobactamo**. O espectro de atividade do aztreonam é surpreendente para um composto relacionado à penicilina – antibiótico que apresenta toxicidade excepcionalmente baixa e afeta apenas determinadas bactérias gram-negativas, incluindo as pseudomonadas e *E. coli*.

Cefalosporinas

Em relação à estrutura, o núcleo das **cefalosporinas** assemelha-se àquele das penicilinas (**Figura 20.9**). As cefalosporinas inibem a síntese da parede celular de forma essencialmente similar à ação das penicilinas. O seu uso é mais amplamente disseminado do que qualquer outro antibiótico β-lactâmico. O anel β-lactâmico das cefalosporinas difere-se ligeiramente daquele da penicilina, contudo as bactérias desenvolveram β-lactamases que são capazes de inativá-lo.

As cefalosporinas são mais comumente agrupadas de acordo com as suas gerações, o que reflete seu contínuo desenvolvimento, como descrito na Tabela 20.4.

Antibióticos polipeptídicos

Bacitracina A *bacitracina* (nome derivado de sua origem, bactéria do gênero *Bacillus* isolada de um ferimento de uma menina chamada *Tracy*) é um antibiótico polipeptídico efetivo principalmente contra bactérias gram-positivas, como estafilococos e estreptococos. A bacitracina inibe a síntese da parede celular bacteriana em uma fase anterior àquela em que a penicilina e a

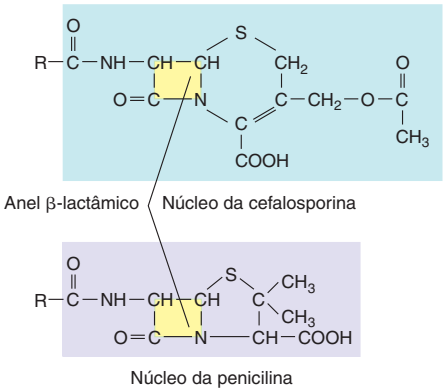


Figura 20.9 Comparação das estruturas nucleares da cefalosporina e da penicilina.

P Uma β-lactamase efetiva contra a penicilina G seria eficiente contra uma cefalosporina?

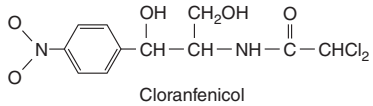
cefalosporina agem. Ela interfere na síntese das fitas lineares dos peptideoglicanos (ver Figura 4.13a). Seu uso é restrito à aplicação tópica para infecções superficiais.

Vancomicina A *vancomicina* (cujo nome deriva da palavra inglesa *vanquish*) faz parte de um pequeno grupo de antibióticos glicopeptídicos derivados de uma espécie de *Streptomyces* encontrada nas selvas de Bornéu. Originalmente, a toxicidade da vancomicina era um problema sério, porém melhorias nos processos de purificação durante a sua manufatura têm corrigido esse problema. Embora ela tenha um espectro de atividade bastante restrito, que se baseia na inibição da síntese da parede celular, a vancomicina tem sido extremamente importante no que diz respeito ao problema do MRSA (ver p. 411). A vancomicina vem sendo considerada a última linha de defesa antibiótica no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* que são resistentes a outros antibióticos. Todavia, o uso disseminado da vancomicina para o tratamento do MRSA levou ao aparecimento de **enterococos resistentes à vancomicina** (**VRE**, de *vancomycin-resistant enterococci*). Esses patógenos gram-positivos oportunistas são particularmente problemáticos em ambientes hospitalares. (Ver seção do Capítulo 14 sobre infecções associadas aos cuidados da saúde, p. 402, e o quadro Foco clínico, p. 573.) O surgimento de patógenos resistentes à vancomicina, deixando poucas alternativas efetivas disponíveis, é considerado uma emergência médica. A telavancina, derivado semissintético da vancomicina, foi introduzida e aprovada para uma faixa limitada de aplicações.

Antibióticos antimicobacterianos

A parede celular de membros do gênero *Mycobacterium* difere da parede celular da maioria das outras bactérias. Ela incorpora ácidos micólicos, que são um fator diferencial em suas propriedades de coloração, o que faz ela se apresentar como acidorresistente (p. 83). O gênero inclui importantes patógenos, como aqueles que causam a tuberculose e a hanseníase.

A **isoniazida** (**INH**) é um fármaco antimicrobiano sintético altamente eficiente contra *Mycobacterium tuberculosis*. O efeito principal da INH é a inibição da síntese de ácido micólico, componente da parede celular encontrado apenas em mico-



Cloranfenicol

Figura 20.10 A estrutura do antibiótico antibacteriano cloranfenicol. Observe a estrutura simples da molécula, o que torna a síntese deste farmaco menos dispendiosa que seu isolamento a partir de *Streptomyces*.

P Que efeito a ligação do cloranfenicol à porção 50S do ribossomo causa em uma célula?

bactérias. Ela tem pouco efeito sobre bactérias de outros gêneros. Quando utilizada para o tratamento da tuberculose, geralmente a INH é administrada simultaneamente a outros fármacos, como a rifampicina ou o etambutol. Esse cuidado minimiza o desenvolvimento de resistência aos fármacos. Devido ao fato de que o bacilo da tuberculose normalmente é encontrado apenas no interior de macrófagos ou profundamente inserido em tecidos, qualquer fármaco antituberculose precisa ser capaz de penetrar esses sítios.

O **etambutol** é um fármaco efetivo apenas contra micobactérias. Aparentemente, o fármaco inibe a incorporação de ácido micólico à parede celular. Por ser um fármaco antituberculose relativamente fraco, seu principal uso é como fármaco secundário para evitar problemas de resistência.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Um dos grupos de antibióticos com o maior índice de sucesso tem como alvo a síntese de parede celular bacteriana. Por que esses antibióticos não afetam as células de mamíferos? **20-6**
- Que fenômeno levou ao desenvolvimento dos primeiros antibióticos semissintéticos, como a meticilina? **20-7**
- Qual gênero de bactérias apresenta ácidos micólicos em sua parede celular? **20-8**

Inibidores da síntese proteica

Cloranfenicol

O *cloranfenicol* inibe a formação de ligações peptídicas nas cadeias nascentes de polipeptídeos pela reação com a porção 50S do ribossomo procarioto 70S. Como sua estrutura é relativamente simples (**Figura 20.10**), é mais vantajoso para a indústria farmacêutica sintetizá-lo quimicamente do que isolá-lo de *Streptomyces*. O antibiótico é relativamente barato e tem amplo espectro de ação, sendo frequentemente utilizado em locais onde custos baixos são essenciais. O seu pequeno tamanho molecular permite a difusão para áreas do organismo que são inacessíveis a muitos outros fármacos. Contudo, o cloranfenicol apresenta efeitos adversos graves, os quais incluem a supressão da atividade da medula óssea, o que afeta a formação de células do sangue. Os médicos são aconselhados a não utilizar o fármaco para fins triviais ou quando houver disponibilidade de alternativas adequadas.

Outros antibióticos que inibem a síntese proteica pela ligação ao mesmo sítio ribossomal atingido pelo cloranfenicol são a *clindamicina* e o *metronidazol* (ver p. 567). Esses fármacos não são estruturalmente relacionadas, mas todos apresentam uma potente atividade anaeróbia. A clindamicina está associada ao tratamento de diarreias vinculadas ao *Clostridium difficile* (ver p. 724). Sua eficiência contra anaeróbios levou ao seu uso no tratamento da acne.

Aminoglicosídeos

Os **aminoglicosídeos** formam um grupo de antibióticos em que os aminoaçúcares se encontram ligados por ligações glicosídicas. Os antibióticos aminoglicosídicos interferem nas etapas iniciais da síntese proteica, alterando a conformação da porção 30S do ribossomo procariótico 70S. Essa interferência leva à leitura incorreta do código genético impresso no mRNA. Eles estão entre os primeiros antibióticos que apresentaram atividade significativa contra bactérias gram-negativas. Provavelmente, o aminoglicosídeo mais conhecido é a *estreptomicina*, descoberta em 1944. A estreptomicina ainda é utilizada como fármaco alternativo no tratamento da tuberculose, mas o desenvolvimento rápido de resistência e os efeitos tóxicos graves têm diminuído a sua utilidade.

Os aminoglicosídeos podem afetar a audição ao causar danos permanentes ao nervo auditivo, e danos renais também têm sido relatados. Consequentemente, seu uso tem diminuído. Outro antibiótico do grupo, a *neomicina*, está presente em muitas preparações tópicas. A *gentamicina* (originada da bactéria filamentosa *Micromonospora*) é especialmente útil no tratamento de infecções por *Pseudomonas*, as quais representam um grande problema em indivíduos que sofrem de fibrose cística. O aminoglicosídeo *tobramicina* é administrado na forma de aerossol para auxiliar no controle de infecções que acometem pacientes com fibrose cística.

Tetraciclinas

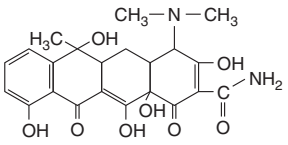
As **tetraciclinas** formam um grupo de antibióticos de amplo espectro intimamente relacionados que são produzidos por espécies de *Streptomyces*. Esses antibióticos interferem na ligação do tRNA, carreando aminoácidos específicos à porção 30S do ribossomo 70S procariótico, impedindo a adição de aminoácidos às cadeias polipeptídicas nascentes. Eles não interferem na atividade dos ribossomos de mamíferos por não penetrarem de forma eficiente nas células eucarióticas intactas. Entretanto, pelo menos pequenas quantidades do fármaco podem entrar nas células do hospedeiro, o que justifica o fato de patógenos intracelulares, como clamídias e riquétsias, serem sensíveis às tetraciclinas. Nesses casos, a toxicidade seletiva do fármaco deve-se à maior sensibilidade bacteriana a nível ribossomal. Além de se-

Caso clínico

A Dra. Singh solicita ao banco de olhos mais informações sobre o doador. Ela descobre que o doador da córnea era um indivíduo de 30 anos, previamente saudável, que foi vítima de um acidente de moto e recebeu suporte ventilatório por quatro dias antes de sua morte. As córneas do doador foram coletadas três dias antes da realização dos transplantes e foram armazenadas a 4°C em um meio tamponado contendo 100 µg/mL de gentamicina.

Como você determinaria a suscetibilidade desta *P. aeruginosa* à gentamicina?

549 560 569 571 574 575



Tetraciclina

Figura 20.11 A estrutura do antibiótico antibacteriano tetraciclina. Outros antibióticos similares à tetraciclina compartilham a mesma estrutura de quatro anéis cíclicos, sendo, portanto, muito semelhantes.

P Como as tetraciclinas afetam a célula bacteriana?

rem eficazes contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, as tetraciclinas também são capazes de penetrar tecidos corporais com eficiência e são especialmente valiosas no tratamento de infecções por clamídias e riquétsias intracelulares. Três das tetraciclinas mais comumente utilizadas são a *oxitetraciclina* (Terramicina), a *clortetraciclina* (Aureomicina) e a própria tetraciclina (**Figura 20.11**).

Algumas tetraciclinas semissintéticas, como a *doxiciclina* e a *minociclina*, estão disponíveis. Elas têm a vantagem de apresentarem maior tempo de retenção no organismo.

As tetraciclinas são utilizadas no tratamento de muitas infecções urinárias, pneumonia por micoplasma e infecções por clamídias e riquétsias. Também são frequentemente utilizadas como fármacos alternativos no tratamento de doenças, como a gonorreia e a sífilis. Devido ao seu amplo espectro de ação, as tetraciclinas frequentemente suprimem a microbiota intestinal normal, causando desconfortos gastrintestinais e, frequentemente, superinfecções, sobretudo pelo fungo *Candida albicans*. Esses fármacos não são indicados para uso em crianças, que podem apresentar manchas amarronzadas nos dentes, ou mulheres grávidas, que podem apresentar dano hepático. As tetraciclinas estão entre os antibióticos mais comumente adicionados às rações animais, e seu uso resulta em um ganho de peso significativamente mais rápido, embora essa atividade possa trazer prejuízos à saúde humana (ver quadro Foco clínico, p. 573).

Glicilciclinas

As glicilciclinas são uma nova classe de antibióticos, descoberta desde o ano 2000. Elas são estruturalmente similares às tetraciclinas. O exemplo mais conhecido é a *tigeciclina* (*Tygacil*). Esse antibiótico bacteriostático de amplo espectro se liga à subunidade ribossomal 30S, bloqueando a síntese proteica. Uma vantagem essencial é que as glicilciclinas inibem os efeitos do efluxo rápido, importante mecanismo da resistência bacteriana aos antibióticos (ver p. 571). Entre as suas desvantagens está o fato de que elas precisam ser administradas por infusão intravenosa lenta. Essa classe de antibióticos é especialmente útil contra MRSA e linhagens de *Acinetobacter baumanii* resistentes a múltiplos fármacos.

Macrolídeos

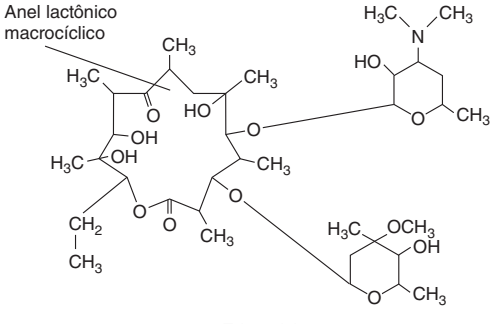
Os **macrolídeos** formam um grupo de antibióticos que recebeu este nome devido à presença de um anel lactônico macrocíclico. O mais bem conhecido macrolídeo utilizado na prática clínica é a *eritromicina* (**Figura 20.12**). Seu modo de ação consiste na inibição da síntese proteica, aparentemente por meio do bloqueio do túnel mostrado na Figura 20.4a. Entretanto, a eritromicina não é capaz de penetrar na parede celular bacteriana da maioria dos bacilos gram-negativos. O seu espectro de atividade, portanto, é similar ao da penicilina G, sendo frequentemente utilizada como fármaco alternativo à penicilina. Como a eritromicina pode ser administrada oralmente, uma preparação sabor laranja comumente substitui a penicilina no tratamento de infecções estafilocócicas e estreptocócicas em crianças. A eritromicina é o fármaco de escolha no tratamento da legionelose, pneumonias por micoplasma e diversas outras infecções.

Um membro de uma nova classe de antibióticos macrocíclicos é a fidaxomicina. Ela tem um espectro de atividade bastante restrito e é principalmente utilizada no tratamento de infecções por *Clostridium difficile* e outros clostrídios. É uma substituta frequente da vancomicina. Outros macrolídeos recentemente disponíveis incluem a *azitromicina* e a *claritromicina*. Comparadas à eritromicina, elas apresentam um maior espectro antimicrobiano e são capazes de penetrar melhor nos tecidos. Esse aspecto é especialmente importante no tratamento de infecções causadas por bactérias intracelulares, como as *clamídias*, causa frequente de doença sexualmente transmissível.

Uma nova geração de macrolídeos semissintéticos, os **cetolídeos**, está sendo desenvolvida para combater a crescente resistência bacteriana a outros macrolídeos. O protótipo dessa nova geração de fármacos é a *telitromicina* (Ketek). Contudo, ela ainda apresenta várias restrições relativas a sua toxicidade.

Estreptograminas

Foi mencionado anteriormente que o surgimento de patógenos resistentes à vancomicina constitui um sério problema médico. Uma das respostas para esse problema pode estar associada a um grupo singular de antibióticos, as **estreptograminas**. O primeiro desses fármacos a ser liberado, Synercid, é uma combinação de dois peptídeos cíclicos, a *quinupristina* e a *dalfopristina*, que têm uma relação distante com os macrolídeos. Elas bloqueiam a síntese proteica por sua ligação à porção 50S dos ribossomos, a exemplo de outros antibióticos, como o cloranfenicol. O Synercid, no entanto, age em pontos singularmente diferentes do ribossomo. A dalfopristina bloqueia um estágio inicial da síntese de proteínas, ao passo que a quinupristina bloqueia uma



Eritromicina

Figura 20.12 A estrutura do antibiótico antibacteriano eritromicina, representante dos macrolídeos. Todos os macrolídeos apresentam o anel lactônico macrocíclico mostrado aqui.

P Como os macrolídeos afetam as bactérias?

etapa tardia do processo. A combinação dos fármacos gera uma ação sinérgica, que causa a liberação precoce de cadeias polipeptídicas incompletas (ver p. 574). O Synercid é eficiente contra uma ampla gama de bactérias gram-positivas resistentes a outros antibióticos. Essas características tornam o fármaco especialmente valioso, embora apresente alto custo e uma alta incidência de efeitos colaterais.

Oxazolidinonas

As oxazolidinonas formam outra classe nova de antibióticos desenvolvidos em resposta à resistência à vancomicina. Quando a FDA (Food and Drug Administration, órgão norte-americano que controla a aprovação e o uso de alimentos e medicamentos) aprovou o uso dessa classe de antibióticos, em 2001, ela foi a primeira nova classe de antibióticos a ser liberada para o mercado nos últimos 25 anos. Como diversos outros antibióticos que inibem a síntese proteica, as oxazolidinonas atuam nos ribossomos (ver Figura 20.4). Entretanto, seu alvo nesse sítio é único, ligando-se à porção 50S em um ponto próximo à interface com a subunidade 30S. Esses fármacos são totalmente sintéticos, fato que desacelera o surgimento de resistência. Um dos membros desse grupo de antibióticos é a *linezolida* (Zyvox), usada principalmente para combater MRSA.

Pleuromutilinas

Os derivados da pleuromutilina e as oxazolidinonas representam duas das novas classes de antibióticos desenvolvidas desde 2000 (ver também a discussão a seguir sobre lipopeptídeos). Elas apresentam um mecanismo de ação singular que interfere na síntese proteica. O primeiro antibiótico dessa classe a ser aprovado para uso humano foi a retapamulina, contudo, ela foi limitada apenas para uso tópico. Elas são efetivas contra bactérias gram-positivas. Originalmente, elas eram obtidas como produto do cogumelo *Pleurotis mutilus*, no entanto, atualmente, a maioria consiste em derivados semissintéticos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a eritromicina, um antibiótico macrolídeo, tem atividade bastante limitada às bactérias gram-positivas, apesar de seu modo de ação ser similar ao das tetraciclinas de amplo espectro? **20-9**

Danos à membrana plasmática

A síntese da membrana plasmática bacteriana requer a produção de determinados ácidos graxos, que funcionam como blocos de montagem. Os pesquisadores, na busca por um alvo atraente para novos antibióticos, têm concentrado seus esforços nessa etapa metabólica, a qual é distinta da biossíntese de ácidos graxos em seres humanos. A interferência nesse processo é a base do mecanismo de ação de diversos antibióticos e antimicrobianos. Um ponto fraco dessa abordagem, no entanto, é que muitos patógenos bacterianos são capazes de captar ácidos graxos do soro. No ambiente do solo, a partir do qual estreptomicetos produtores de antibióticos foram isolados, os ácidos graxos não estão disponíveis. Exemplos de antimicrobianos de sucesso que têm como alvo a síntese de ácidos graxos incluem o fármaco da tuberculose, *isoniazida* (p. 559), e o antibacteriano doméstico, *triclosano* (p. 188).

Lipopeptídeos

Um antibiótico **lipopeptídico** eficaz apenas para bactérias gram-positivas é a *daptomicina* (Cubicin), produzida por um estreptomiceto. O seu uso é aprovado para determinadas infecções cutâneas. O mecanismo de ação aparente consiste em atacar a membrana da célula bacteriana, e a resistência é incomum. Esse mecanismo é tão singular que o antibiótico frequentemente é utilizado quando a infecção é causada por bactérias resistentes a inúmeros fármacos.

A *polimixina* B é um antibiótico bactericida eficiente contra bactérias gram-negativas. Durante muitos anos, ela foi um dos poucos fármacos disponíveis para uso no tratamento de infecções causadas por bactérias do gênero *Pseudomonas*. Ela é raramente utilizada nos dias de hoje, exceto no tratamento tópico de infecções superficiais, para as quais a polimixina B encontra-se disponível em pomadas antissépticas.

Tanto a *bacitracina* quanto a *polimixina B* estão disponíveis em pomadas antissépticas, nas quais elas geralmente são associadas à *neomicina*, aminoglicosídeo de amplo espectro. Em uma rara exceção a regra, esses antibioticos não necessitam de uma prescrição.

Muitos dos peptídeos antimicrobianos, discutidos na página 575, têm como alvo a síntese da membrana plasmática.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Dos três fármacos frequentemente encontrados em cremes antissépticos populares – polimixina B, bacitracina e neomicina –, qual apresenta o modo de ação mais semelhante ao da penicilina? **20-10**

Inibidores da síntese de ácidos nucleicos

Rifamicinas

O derivado mais conhecido da família de antibióticos das **rifamicinas** é a *rifampicina*. Esses fármacos são estruturalmente relacionados aos macrolídeos e inibem a síntese de mRNAs. Sem dúvida, a utilização mais importante das rifampicinas é contra micobactérias, no tratamento da tuberculose e da hanseníase. Uma característica valiosa desse fármaco é sua capacidade de penetrar tecidos e alcançar concentrações terapêuticas no líquido cerebrospinal e em abscessos. Essa característica provavelmente é um fator importante na sua atividade antituberculose, já que o patógeno dessa doença normalmente se encontra dentro de tecidos ou macrófagos. Um efeito colateral característico da rifampicina é a ocorrência de urina, fezes, suor, saliva e mesmo lágrimas com coloração vermelho-alaranjada.

Quinolonas e fluoroquinolonas

No início da década de 1960, foi desenvolvido o fármaco sintético, chamado de *ácido nalidíxico* –, o primeiro do grupo de antimicrobianos, denominado **quinolonas**. Ele ficou conhecido por exercer um efeito bactericida único, pela inibição seletiva de uma enzima (DNA-girase) necessária para a replicação do DNA. Embora o uso do ácido nalidíxico tenha sido limitado (a sua única aplicação é no tratamento de infecções do trato urinário), ele levou ao desenvolvimento, na década de 1980, de um grupo profílico de quinolonas sintéticas, denominadas **fluoroquinolonas**.

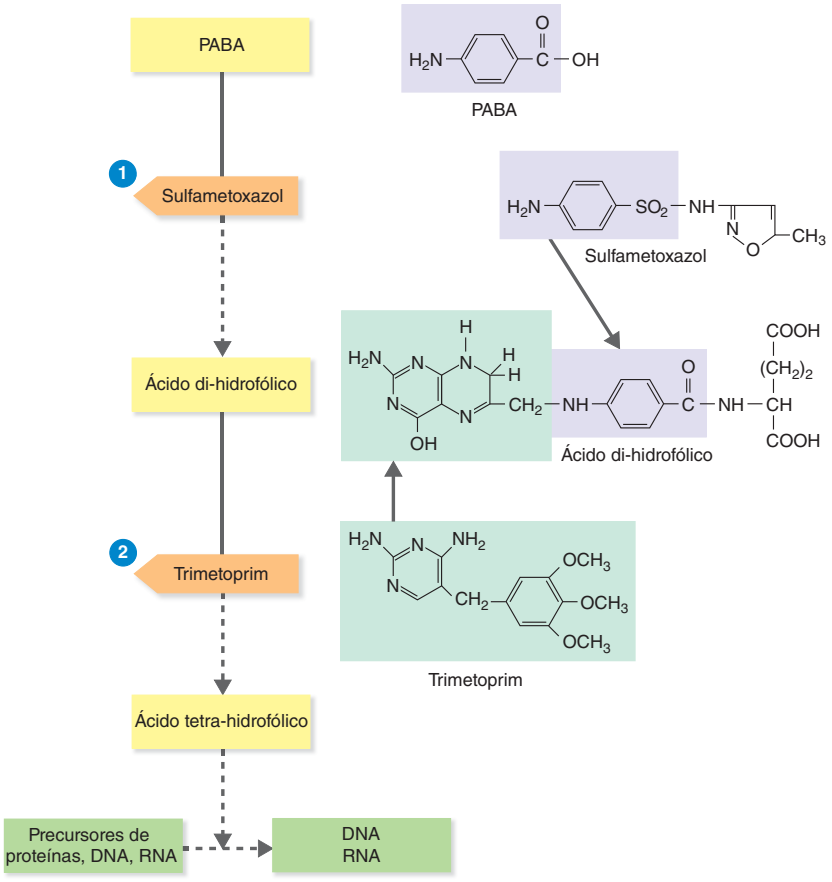


Figura 20.13 Ação dos fármacos antibacterianos sintéticos trimetoprim e sulfametoxazol. TMP-SMZ agem inibindo diferentes passos da síntese de precursores de DNA, RNA e proteínas. Juntos, os fármacos são sinérgicos.

1. Sulfametoxazol, uma sulfonamida que é um análoga estrutural do PABA, inibe competitivamente a síntese do ácido di-hidrofólico a partir do PABA.
2. Trimetoprim, um análogo estrutural de uma porção do ácido di-hidrofólico, inibe competitivamente a síntese do ácido tetra-hidrofólico.

P Defina *sinergismo.*

As fluoroquinolonas são divididas em dois grupos, cada um apresentando um espectro de atividade progressivamente mais amplo. As primeiras gerações incluem os fármacos *norfloxacina* e *ciprofloxacina*, ambos amplamente utilizados. Este último é mais conhecido por seu nome comercial, Cipro, e pelo seu uso em infecções por antraz. Um grupo mais recente de fluoroquinolonas inclui a *gemifloxacina* e a *moxifloxacina.* Esses antibióticos, com exceção da moxifloxacina, frequentemente são os fármacos de escolha para o tratamento de infecções urinárias e também para certos tipos de pneumonia. Como grupo, as fluoroquinolonas são relativamente atóxicas. Entretanto, a resistência a elas pode se desenvolver rapidamente, mesmo durante o curso do tratamento.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual grupo de antibióticos interfere na atividade da enzima DNA-girase associada à replicação do DNA? **20-11**

Inibição competitiva de metabólitos essenciais

Bloquear a capacidade de síntese de metabólitos essenciais de uma célula consiste em outro mecanismo de ação dos fármacos antimicrobianos.

Sulfonamidas

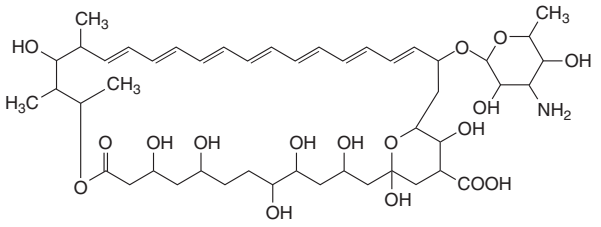
Como mencionado anteriormente, as **sulfonamidas**, ou **fármacos sulfas**, foram algumas das primeiras terapias antimicrobianas desenvolvidas. O ácido fólico é uma importante coenzima essencial para a síntese de proteínas, DNA e RNA. Os fármacos sulfas são estruturalmente similares a um precursor do ácido fólico, chamado de *ácido paraminobenzoico* (PABA, de *para-aminobenzoic acid*), o que permite que elas se liguem competitivamente à enzima destinada ao PABA e, assim, bloqueiem a produção de ácido fólico. Os fármacos são bacteriostáticos e não provocam danos às células humanas, uma vez que não sintetizamos o ácido fólico, mas sim captamos da dieta.

Hoje, uma combinação de *trimetoprim* e *sulfametoxazol* (TMP-SMZ) é amplamente utilizada. A **Figura 20.13** mostra o mecanismo de ação dessa combinação. Quando usadas em combinação, apenas 10% da concentração de cada fármaco são necessários, se comparado à concentração necessária quando os fármacos são usados separadamente – um exemplo de **sinergismo de fármacos.** A combinação também amplia o espectro de atividade e reduz de forma significativa o surgimento de linhagens resistentes.

Os antibióticos têm diminuído a importância das sulfas. Contudo, elas ainda se configuram como tratamentos efetivos contra determinadas infecções do trato urinário, e o fármaco sulfadiazina de prata também é utilizado no controle de infecções em pacientes queimados.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Tanto os seres humanos quanto as bactérias precisam do PABA para produzir ácido fólico; então por que as sulfas impactam de forma negativa apenas as células bacterianas? **20-12**



Anfotericina B

Figura 20.14 A estrutura do fármaco antifúngico anfotericina B, representante dos polienos.

P Por que os polienos danificam as membranas plasmáticas de fungos, mas não as de bactérias?

Fármacos antifúngicos

Eucariotos, como os fungos, utilizam os mesmos mecanismos de síntese de proteínas e ácidos nucleicos que animais superiores. Assim, é bem mais difícil encontrar pontos que garantam a toxicidade seletiva de fármacos em eucariotos do que em procariotos. Além disso, as infecções fúngicas têm se tornado mais frequentes em consequência de seu papel como infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos, sobretudo aqueles com Aids.

Agentes que afetam os esteróis fúngicos

Muitos fármacos antifúngicos possuem como alvo os esteróis presentes na membrana plasmática. Nas membranas dos fungos, o principal esterol é o ergosterol; nas membranas de animais superiores, é o colesterol. Quando a síntese de ergosterol em uma membrana fúngica é bloqueada, a membrana torna-se excessivamente permeável, levando à morte da célula. A inibição da biossíntese do ergosterol é, portanto, a base da toxicidade seletiva de muitos fármacos antifúngicos, incluindo membros dos grupos polieno, azol e alilamina.

Polienos A *anfotericina B* é o membro mais comumente utilizado do grupo dos **antibióticos polienos** (**Figura 20.14**). Por muitos anos, a anfotericina B, produzida por bactérias do solo do gênero *Streptomyces*, tem sido a referência para o tratamento clínico de doenças fúngicas sistêmicas, como a histoplasmose, a coccidioidomicose e a blastomicose. A toxicidade do fármaco, particularmente para os rins, é um forte fator limitante ao seu uso. A administração do fármaco encapsulado em lipídeos (*lipossomos*) parece minimizar a sua toxicidade.

Azóis Alguns dos fármacos antifúngicos mais amplamente utilizados são os **antibióticos azóis**. Antes de seu surgimento, os únicos fármacos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas eram a anfotericina B e a flucitosina (discutidas a seguir). Os primeiros azóis foram os **imidazóis**, como o *clotrimazol* e o *miconazol* (**Figura 20.15**), hoje vendidos sem a necessidade de prescrição médica para o tratamento tópico de micoses cutâneas, como o pé de atleta e as infecções vaginais por leveduras. Uma importante adição a esse grupo foi o *cetoconazol,* que apresenta um espectro de atividade excepcionalmente amplo entre os fungos. O cetoconazol, administrado oralmente, é uma alternativa à anfotericina B para o tratamento de muitas infecções fúngicas sistêmicas. Pomadas tópicas contendo cetoconazol são usadas no tratamento de dermatomicoses da pele.

O uso do cetoconazol no tratamento de micoses sistêmicas diminuiu quando os antibióticos antifúngicos **triazóis**, menos tóxicos, foram desenvolvidos. Os fármacos originais desse tipo foram o *fluconazol* e o *itraconazol.* Eles são muito mais solúveis em água, sendo, assim, mais fáceis de usar e mais eficientes contra infecções sistêmicas. O grupo dos triazóis expandiu-se recentemente com a introdução do *voriconazol,* o qual se tornou o novo padrão no tratamento de infecções por *Aspergillus* em pacientes imunocomprometidos. O mais novo fármaco triazol a ser aprovado é o *posaconazol*, o qual provavelmente será utilizado no tratamento de várias infecções fúngicas sistêmicas.

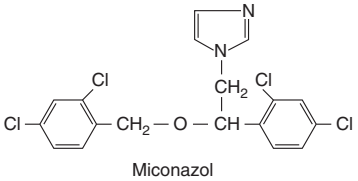
Alilaminas As **alilaminas** representam uma classe de antifúngicos que inibe a biossíntese dos ergosteróis de uma maneira funcionalmente distinta. Os fármacos *terbinafina* e *naftifina*, exemplos desse grupo, frequentemente são usados quando surge resistência aos antifúngicos azólicos.

Agentes que afetam as paredes celulares dos fungos

A parede celular fúngica contém compostos que são exclusivos desses organismos. Além do ergosterol, um alvo primário para a toxicidade seletiva entre esses compostos é o β-glicano. Uma nova classe de fármacos antifúngicos é constituída pelas **equinocandinas**, as quais inibem a biossíntese de glicanos, o que resulta em parede celular incompleta e lise da célula. Um membro do grupo das equinocandinas, a *caspofungina* (Cancidas), deverá se tornar especialmente valiosa no combate a infecções sistêmicas por *Aspergillus* em indivíduos que apresentam o sistema imune comprometido. Eles também são efetivos contra outras infecções fúngicas importantes, como aquelas causadas por *Candida* spp.

Agentes inibidores de ácidos nucleicos

A *flucitosina*, análogo da pirimidina citosina, interfere com a biossíntese do RNA e, portanto, com a síntese proteica. A toxicidade seletiva é baseada no fato de que a célula fúngica converte a flucitosina em 5-fluoruracil, que é incorporado nos RNAs, o que, por fim, leva ao bloqueio da síntese proteica. As células de mamíferos não têm a enzima que realiza a conversão do fármaco. A flucitosina tem um espectro de ação restrito, e sua toxicidade para os rins e a medula óssea limita ainda mais a sua utilização.



Miconazol

Figura 20.15 A estrutura do fármaco antifúngico miconazol, representante dos imidazóis.

P Como os azóis afetam os fungos?

Outros fármacos antifúngicos

A *griseofulvina* é um antibiótico produzido por uma espécie de *Penicillium*. O fármaco apresenta a interessante propriedade de ser ativa contra infecções fúngicas dermatofíticas superficiais de cabelo (*tinea capitis*, ou tinha) e de unhas, embora a sua via de administração seja oral. Aparentemente, o fármaco liga-se de maneira seletiva à queratina da pele, dos folículos capilares e das unhas. O seu mecanismo de ação consiste principalmente no bloqueio da síntese de microtúbulos, o que interfere na mitose e, portanto, inibe a reprodução fúngica.

O tolnaftato é uma alternativa comum ao miconazol como agente tópico no tratamento do pé de atleta. O seu mecanismo de ação é desconhecido. O *ácido undecilênico* é um ácido graxo que apresenta propriedades antifúngicas no tratamento do pé de atleta, embora não seja tão efetivo quanto o tolnaftato ou os imidazóis.

A pentamidina é utilizada no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis*, complicação frequente da Aids. Ela também é útil no tratamento de diversas doenças tropicais causadas por protozoários. O modo de ação do fármaco não é completamente conhecido, mas ele parece se ligar ao DNA.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que tipo de esterol na membrana plasmática fúngica é o alvo mais comum para a ação de agentes antifúngicos? **20-13**

Fármacos antivirais

Nos países desenvolvidos, estima-se que pelo menos 60% de todas as doenças infecciosas sejam causadas por vírus, e cerca de 15% por bactérias. Todos os anos, pelo menos 90% da população dos Estados Unidos, por exemplo, apresenta alguma doença viral. Ainda assim, comparado ao número de antibióticos disponíveis para o tratamento de doenças bacterianas, existem relativamente poucos fármacos antivirais. Muitos dos fármacos antivirais recentemente desenvolvidos são direcionadas contra o HIV, o patógeno responsável pela pandemia da Aids. Portanto, por razões práticas, a discussão sobre antivirais é frequentemente separada em agentes que são direcionados contra o HIV (ver pp. 566-567 e 542-543) e aqueles que são direcionados para outras infecções, como a *influenza* (gripe), herpes e hepatite (ver Tabela 20.5).

Devido ao fato de que os vírus se replicam dentro das células, normalmente usando os mecanismos genéticos e metabólicos do próprio hospedeiro, é relativamente difícil atingi-los sem danificar a maquinaria celular do hospedeiro. Muitos dos antivirais em uso hoje são moléculas análogas aos componentes do DNA ou do RNA viral. Entretanto, à medida que conhecemos mais sobre os mecanismos de multiplicação dos vírus, mais alvos potenciais para ação antiviral são revelados.

Inibidores de entrada e fusão

Os fármacos que bloqueiam as etapas iniciais da infecção viral – adsorção e penetração – são chamados de inibidores de entrada. Diversos inibidores de entrada são aprovados para o tratamento do HIV. Os inibidores de entrada têm como alvo os receptores que o HIV utiliza para se ligar à célula antes da entrada, como o CCR5 (ver Figura 19.13, p. 535). O primeiro dessa classe de fármacos que atua em uma etapa da infecção pelo HIV é o *maraviroc*. A entrada do HIV na célula também pode ser bloqueada por inibidores de fusão, como o *enfuvirtide*. Esse peptídeo sintético bloqueia a fusão do vírus à célula, mimetizando uma região da proteína gp41do envelope do HIV-1 (novamente, ver Figura 19.13).

Inibidores de desnudamento, integração genômica e da síntese de ácidos nucleicos

Antes do início da replicação viral, os ácidos nucleicos virais são liberados do capsídeo proteico. Os fármacos que agem impedindo esse desnudamento incluem os fármacos anti-*influenza* A, *amantadina* e *rimantadina*. Uma vez que o vírus tenha entrado na célula e passado pelo processo de desnudamento, os ácidos nucleicos encontram-se livres dentro da célula. Para que o HIV possa iniciar a sua replicação, o DNA viral precisa se integrar ao genoma da célula hospedeira. Isso requer a ação da enzima integrase. Fármacos, como o *raltegravir* e o *elvitegravir,* são inibidores competitivos da integrase.

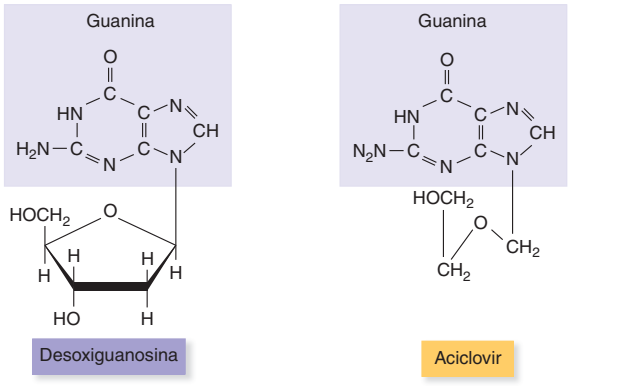
A síntese de ácidos nucleicos é um alvo importante para os antivirais, sobretudo para o tratamento do HIV e de infecções herpéticas. Muitos desses fármacos são análogos de ácidos nucleicos (p. 45), os quais inibem a síntese de RNA ou DNA ao incorporar o análogo. Outros são peptídeos não nucleosídeos que se ligam a uma enzima viral, resultando em inibição alostérica. Um alvo claro para a inibição da síntese de ácidos nucleicos é a enzima transcriptase reversa, utilizada pelo HIV e pelo vírus da hepatite B durante a síntese de DNA, uma vez que essa etapa não é observada na síntese de DNA em seres humanos (p. 247 e Figura 9.9). Um análogo de nucleosídeo, o *aciclovir,* é utilizado no tratamento de infecções herpéticas, sobretudo na herpes genital. É um tratamento particularmente útil em indivíduos imunossuprimidos. O aciclovir é utilizado seletivamente pela enzima viral timidina-cinase (**Figura 20.16**). Os fármacos *famciclovir* e *ganciclovir* são derivados do aciclovir e têm um mecanismo de ação similar. O fármaco *ribavirina* assemelha-se ao nucleosídeo guanina e acelera a taxa de mutação em vírus de RNA, que já é naturalmente alta, até que o acúmulo de erros atinja um ponto crítico, matando o vírus. Mais recentemente, um análogo de nucleotídeo, *adefovir dipivoxil* (Hepsera), foi introduzido para uso em pacientes cujas infecções são resistentes à lamivudina. Outro análogo de nucleosídeo, o *cidofovir*, é atualmente utilizado no tratamento de infecções oculares por citomegalovírus.

Interferência com a montagem e a liberação das partículas virais

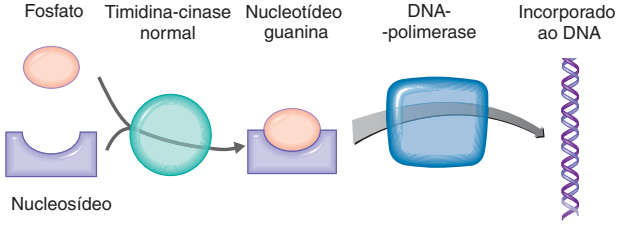
A produção de partículas virais infecciosas requer um importante grupo de enzimas, chamadas de proteases. A replicação viral requer a clivagem enzimática de precursores proteicos. Alguns fármacos, denominados **inibidores de proteases**, bloqueiam essa etapa. Exemplos são o *saquinavir*, para o HIV, e o *boceprevir* e o *telaprevir*, para a hepatite C.

Inibidores de saída

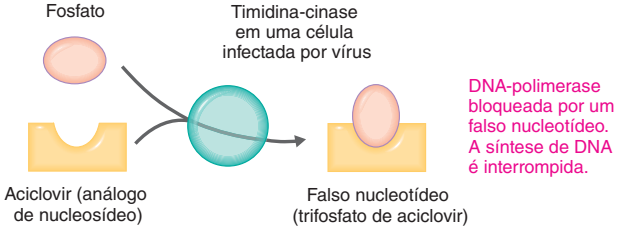
Uma etapa essencial da multiplicação de um vírus consiste na sua saída da célula hospedeira. Para os vírus *influenza*, esse processo necessita da ação da enzima neuraminidase (p. 695). Recentemente, existem dois fármacos que são inibidores competitivos dessa enzima, o que as permite bloquear a liberação das



(a) Estruturalmente, o aciclovir assemelha-se ao nucleosídeo desoxiguanosina.



(b) A enzima timidina-cinase combina fosfatos e nucleosídeos, formando nucleotídeos, que são, então, incorporados ao DNA.



(c) O aciclovir não tem nenhum efeito em uma célula não infectada por um vírus, ou seja, que apresenta a timidina-cinase normal. Em uma célula infectada por vírus, a timidina-cinase é alterada e converte o aciclovir (o qual se assemelha ao nucleosídeo desoxiguanosina) em um falso nucleotídeo, que bloqueia a síntese de DNA pela DNA-polimerase.

Figura 20.16 Estrutura e função do fármaco antiviral aciclovir.

P Por que as infecções virais geralmente são mais difíceis de serem tratadas com agentes quimioterápicos?

partículas virais. Eles são o *zanamivir* (Relenza), administrado por inalação, e o *oseltamivir* (Tamiflu), administrado oralmente.

Interferons

Células infectadas por vírus frequentemente produzem interferon, que inibe a disseminação da infecção no organismo. Interferons são classificados como citocinas, discutidas no Capítulo 17. Hoje, o *interferon α* (ver Capítulo 16, p. 460) é o fármaco de escolha para o tratamento de hepatites virais. A produção de interferons pode ser estimulada por um antiviral introduzido recentemente na prática clínica, o *imiquimod*. Esse fármaco frequentemente é prescrita para o tratamento de verrugas genitais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Um dos antivirais mais amplamente utilizados, o aciclovir, inibe a síntese de DNA. Os seres humanos também sintetizam DNA, então por que o fármaco é útil no tratamento de infecções virais? **20-14**

Antivirais para o tratamento do HIV/Aids

O grande interesse por tratamentos efetivos contra a pandemia de infecções pelo HIV requer uma discussão sobre os muitos antivirais desenvolvidos para esse fim. O HIV é um vírus de RNA, e sua multiplicação depende da enzima transcriptase reversa, que controla a síntese de DNA a partir de RNA (ver p. 378). De fato, o termo **antirretroviral**, nos dias atuais, refere-se a um fármaco utilizado para o tratamento de uma infecção pelo HIV (ver discussão sobre a terapia HAART, p. 543). Um exemplo bem conhecido de ***análogo de nucleosídeo*** é a *zidovudina*. Um exemplo de **análogo de *nucleotídeo*** é o *tenofovir*. Considerando-se o grande número de fármacos necessários para o tratamento de uma infecção pelo HIV, em especial para minimizar o surgimento de amostras virais resistentes, combinações de fármacos têm sido desenvolvidas. Um exemplo é a combinação Atripla, que associa o *tenofovir*, *a emtricitabina* e o *efavirenz*.

Nem todos os fármacos que inibem a ação da transcriptase reversa são análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos. Por exemplo, alguns **inibidores não nucleosídeos**, como a *nevirapina*, bloqueiam a síntese de RNA por meio de outros mecanismos.

À medida que a replicação do HIV vai sendo mais bem compreendida, outras abordagens para seu controle se tornam disponíveis. Quando um novo vírus é produzido em uma célula hospedeira, o processo inicia pela quebra de grandes proteínas por enzimas proteolíticas. Por isso, os fragmentos proteicos são utilizados para a montagem de novos vírus. Moléculas análogas às sequências de aminoácidos dessas grandes proteínas funcionam como inibidores de proteases por interferirem competitivamente em sua atividade. Os inibidores de proteases *atazanavir*, *indinavir* e *saquinavir* têm se mostrado particularmente efetivos quando associados a inibidores da transcriptase reversa.

Fármacos que afetam novos alvos na multiplicação do HIV estão sendo considerados, e vários deles já se encontram em fase de testes clínicos. Entre eles estão os inibidores da integrase, que inibem uma enzima responsável pela integração do DNA viral ao DNA da célula infectada. O primeiro na lista de aprovação dessa nova classe de antivirais contra o HIV é o *raltegravir*.

A infecção viral claramente requer a entrada do vírus na célula hospedeira. Os inibidores de entrada incluem antivirais que têm como alvo os receptores que o HIV utiliza para se ligar à célula antes de sua entrada, como o CCR5 (ver Figura 19.13, p. 535). O primeiro de uma classe de fármacos que age nessa etapa da infecção é o *maraviroc*. A entrada do HIV em uma célula também pode ser bloqueada por inibidores de fusão, como o *enfuvirtide*. Esse peptídeo sintético bloqueia a fusão da membrana celular com o vírus, bem como sua entrada, mimetizando uma região da proteína gp41 do envelope do HIV-1 (novamente, ver Figura 19.13). Esse fármaco, contudo, apresenta alto custo e precisa ser administrado duas vezes ao dia.

Fármacos anti-helmínticos e antiprotozoários

Por centenas de anos, a quinina, obtida da casca da árvore cinchona, era o único fármaco conhecido para o tratamento efetivo de uma infecção parasitária. Os nativos peruanos observaram que a quinina, um efetivo relaxante muscular, controlava os calafrios sintomáticos da febre da malária. Na verdade, essa característica não tem relação com a toxicidade da quinina ao protozoário causador da doença. Ela foi primeiramente introduzida na Europa, no início do século XVII, e ficou conhecida como "pó dos jesuítas". Atualmente, existem muitos fármacos anti-helmínticos e antiprotozoários, entretanto muitas deles ainda são considerados experimentais. Entretanto, isso não impede a sua utilização por médicos qualificados. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) fornece vários desses fármacos sob encomenda, quando não se encontram disponíveis comercialmente.

Fármacos antiprotozoários

A *quinina* ainda é usada para controlar a doença protozoárica malária, entretanto, derivados sintéticos, como as *cloroquinas*, têm substituído seu uso. Para a prevenção da malária em áreas onde a doença estabeleceu resistência à cloroquina, o novo fármaco *mefloquina* (Lariam) é frequentemente recomendado, embora efeitos colaterais psiquiátricos graves tenham sido relatados.

A resistência à cloroquina, o fármaco mais amplamente utilizado e de custo mais baixo, tornou-se quase universal. Por isso, os produtos de um arbusto chinês, a *artemisinina*, e as *terapias de combinação com base na artemisinina* (*ACTs*, de *artemisinin-based combination therapies*), tornaram-se o principal tratamento contra a malária. A artemisinina era muito utilizada pela medicina chinesa tradicional no controle da febre, assim, cientistas chineses, seguindo essa vantagem, identificaram suas propriedades antimalariais, em 1971. As ACTs atuam destruindo os estágios assexuados do *Plasmodium* spp. no sangue (Figura 12.20, p. 341), e também afetam os estágios sexuados que transmitem a infecção através dos mosquitos. Comparadas à cloroquinina, as ACTs são dispendiosas – o que representa um problema em áreas sujeitas à malária. Isso levou a uma ampla distribuição de ACTs falsificadas, de baixo custo, que, consequentemente, são ineficazes. Algumas dessas falsificações contêm quantidades de fármaco original suficientes para escapar da detecção por testes simples; no entanto, essas baixas dosagens estão acelerando o desenvolvimento de resistência.

A *quinacrina* é o fármaco de escolha para o tratamento da doença protozoárica giardíase. A *di-iodo-hidroxiquina* (*iodoquinol*) é um importante fármaco prescrito contra diversas doenças intestinais causadas por amebas, porém sua dosagem precisa ser cuidadosamente controlada para evitar dano ao nervo óptico.

O *metronidazol* (Flagyl) é um dos fármacos antiprotozoários mais amplamente utilizados. Ele é único no sentido de que age não só contra protozoários, mas também contra bactérias anaeróbias obrigatórias. Por exemplo, como fármaco antiprotozoário, é o agente de escolha contra a vaginite causada por *Trichomonas vaginalis*. Também é utilizado no tratamento da giardíase e da disenteria amebiana. O fármaco age pela interferência no metabolismo anaeróbio, característica fisiológica que esses protozoários incidentalmente dividem com certas bactérias anaeróbias obrigatórias, como *Clostridium*.

O *tinidazol*, fármaco similar ao metronidazol, é efetivo no tratamento da giardíase, da amebíase e da tricomoníase. Outro agente antiprotozoário, e o primeiro a ser aprovado para a quimioterapia da diarreia causada pelo *Cryptosporidium hominis*, é o *nitazoxanida.* Ele é ativo no tratamento da giardíase e da amebíase. De maneira interessante, o fármaco também é efetivo no tratamento de diversas infecções helmínticas e contra algumas bactérias anaeróbias.

Fármacos anti-helmínticos

Com a crescente popularidade do sushi, iguaria japonesa frequentemente feita de peixe cru, o CDC começou a perceber um aumento no número de casos de infecções por tênias. Para estimar a incidência desses casos, o CDC requisita a relação de prescrição do fármaco *niclosamida*, o qual normalmente é a primeira opção de escolha para o tratamento. O fármaco é efetivo por inibir a síntese de ATP em condições aeróbias. O *praziquantel* também é eficiente para o tratamento de infecções por vermes chatos. Ele elimina os vermes pela alteração da permeabilidade de suas membranas plasmáticas. O praziquantel apresenta amplo espectro de atividade, sendo recomendado para o tratamento de diversas doenças causadas por fascíolas, sobretudo a esquistossomose. O fármaco causa espasmos musculares nos helmintos, tornando-os suscetíveis à ação do sistema imune do hospedeiro. Aparentemente, sua ação expõe antígenos da superfície do verme, tornando-os acessíveis aos anticorpos.

O *mebendazol* e o *albendazol* são anti-helmínticos de amplo espectro, que apresentam alguns efeitos colaterais e se tornaram os fármacos de escolha para o tratamento de muitas infecções helmínticas intestinais. Ambos os fármacos inibem a formação de microtúbulos no citoplasma, o que interfere na absorção de nutrientes pelo parasito. Esses fármacos também são amplamente usados pela indústria pecuária; no caso de aplicações veterinárias, eles são relativamente mais eficientes em animais ruminantes.

A *ivermectina* é um fármaco que apresenta uma ampla gama de aplicações. Ela é produzida apenas por uma espécie de organismo, o *Streptomyces avermectinius*, isolado de amostras de solo próximas a um campo de golfe no Japão. Ela é efetiva contra muitos nematódeos (vermes redondos) e vários ácaros (como a sarna), carrapatos e insetos (como os piolhos). (Alguns ácaros e insetos compartilham determinados canais metabólicos similares com os helmintos afetados.) Seu uso primário tem sido na indústria pecuária, como agente anti-helmíntico de amplo espectro. Seu modo de ação exato ainda é desconhecido, mas o resultado final é a paralisia e a morte do helminto sem que o hospedeiro mamífero seja afetado.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual foi o primeiro fármaco utilizado para o tratamento de infecções parasitárias? **20-15**

Testes para orientar a quimioterapia

OBJETIVO DO APRENDIZADO

20-16 Descrever dois testes de suscetibilidade microbiana a agentes quimioterápicos.

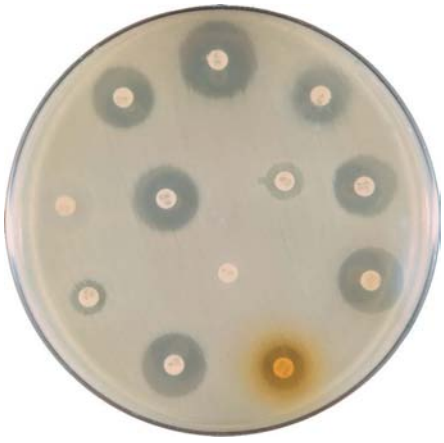


Figura 20.17 Método de discodifusão para determinação da atividade de antimicrobianos. Cada disco contém um agente quimioterápico diferente, que se difunde no ágar que o circunda. As zonas claras indicam inibição do crescimento do microrganismo inoculado na superfície do ágar.

P Qual agente é o mais efetivo contra a bactéria testada?

Diferentes espécies e linhagens microbianas têm graus distintos de suscetibilidade a agentes quimioterápicos. Além disso, a suscetibilidade de um microrganismo pode se alterar com o tempo, mesmo durante o tratamento com um fármaco específico. Assim, o médico precisa conhecer a sensibilidade do patógeno antes de iniciar um tratamento. Contudo, os médicos frequentemente não podem aguardar pelos resultados dos testes de suscetibilidade e precisam iniciar o tratamento com base no seu "melhor palpite" de qual seria o patógeno mais provável de estar associado à doença.

Diversos testes podem ser utilizados para indicar qual é o melhor agente quimioterápico para combater um patógeno específico. Entretanto, se os organismos já foram identificados – por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, estreptococos β-hemolíticos ou gonococos –, certos fármacos podem ser selecionados sem que testes específicos de suscetibilidade sejam feitos. Os testes são necessários apenas quando a suscetibilidade não é previsível ou quando surgem problemas relacionados à resistência aos antibióticos.

Métodos de difusão

Provavalmente o método de teste mais amplamente utilizado, embora não seja necessariamente o melhor, é o **método de discodifusão**, também conhecido como *teste de Kirby-Bauer* (**Figura 20.17**). Uma placa de Petri contendo um meio de ágar sólido tem toda a sua superfície uniformemente inoculada ("estriada") com uma quantidade padronizada do organismo a ser testado. Em seguida, discos de filtro de papel impregnados com agentes terapêuticos em concentrações conhecidas são colocados na superfície do meio de cultura. Durante a incubação, os agentes quimioterápicos difundem-se dos discos para o ágar. Quanto mais distante do disco o agente se difundir, menor será sua concentração. Se o agente quimioterápico for efetivo contra o organismo testado, uma **zona de inibição** se formará ao redor do disco após um período de incubação padronizado. O diâmetro da zona de inibição pode ser medido e, em geral, quanto maior a zona, maior a suscetibilidade do microrganismo ao antibiótico. O diâmetro da zona de inibição é comparado aos valores em uma tabela padronizada para o fármaco e a concentração, e o organismo pode ser classificado como *sensível*, *intermediário* ou *resistente*. Para um fármaco que apresenta baixa solubilidade, no entanto, a zona de inibição indicando que o microrganismo é sensível será menor do que a zona gerada por um fármaco que é mais solúvel e se difunde melhor no ágar. Resultados obtidos pelo método de discodifusão frequentemente são inadequados para muitos objetivos clínicos. Contudo, o teste é simples e de baixo custo, sendo mais frequentemente utilizado quando unidades laboratoriais mais sofisticadas não se encontram disponíveis.

Um método de difusão mais avançado, denominado **teste E**, permite que um técnico de laboratório estime a **concentração inibidora mínima** (**CIM**), a menor concentração de um antibiótico que impede o crescimento bacteriano visível. Uma tira plástica contém um gradiente de concentrações de um determinado antibiótico, e a CIM pode ser avaliada a partir de uma escala impressa na tira plástica (**Figura 20.18**).

Testes de diluição em caldo

Uma desvantagem do método de difusão é que ele não determina se o fármaco é bactericida ou apenas bacteriostático. Um **teste de diluição em caldo** é frequentemente útil na determinação da CIM e da **concentração bactericida mínima** (**CBM**) de um fármaco antimicrobiano. A CIM é determinada pela preparação de uma sequência de concentrações decrescentes de um fármaco em um caldo, seguida da inoculação com a bactéria a ser testada (**Figura 20.19**). As amostras que não apresentam crescimento (concentrações superiores à CIM) podem ser cultivadas em

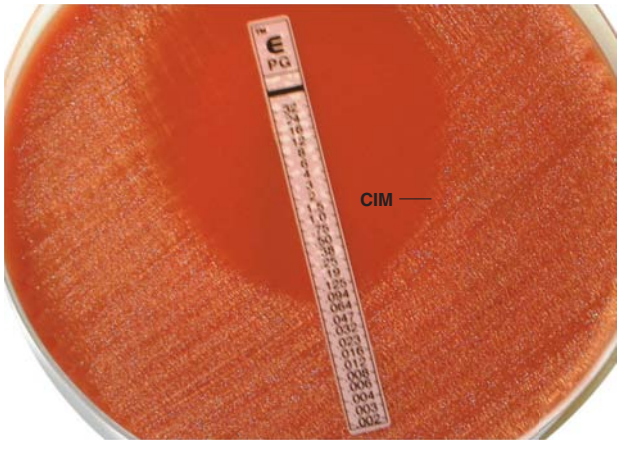


Figura 20.18 O teste E (de epsilômetro), método de difusão em gradiente que determina a sensibilidade a um antibiótico e estima a sua concentração inibidora mínima (CIM). A tira plástica, colocada na superfície do ágar previamente inoculado com a bactéria-teste, contém um gradiente crescente de concentração do antibiótico. A CIM em μg/mL é claramente demonstrada.

P Qual é a CIM deste teste E?

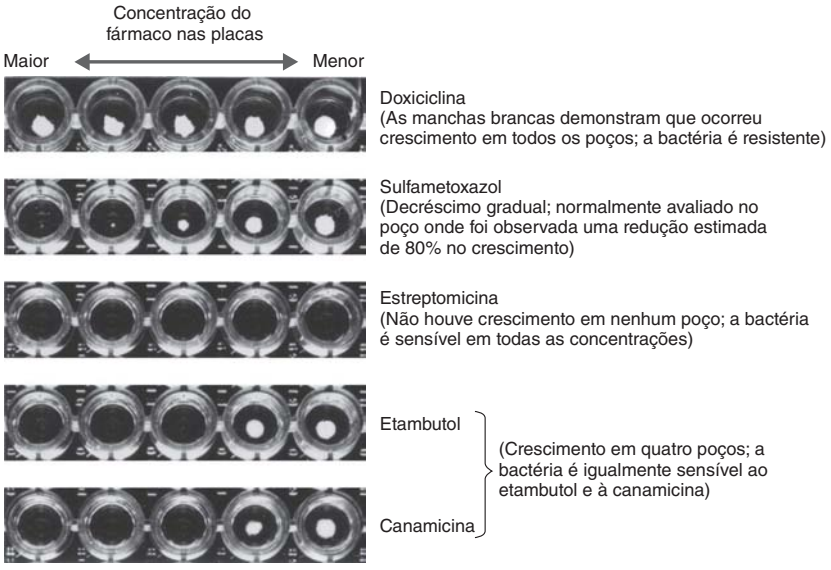


Figura 20.19 Uma placa de microdiluição, ou microtitulação, usada para testar a concentração inibidora mínima (CIM) de antibióticos. Essas placas possuem até 96 poços rasos contendo concentrações conhecidas de antibióticos. Essas concentrações normalmente são adquiridas congeladas ou liofilizadas (p. 163). O micróbio-teste é adicionado simultaneamente, com o uso de um aparato especial, a todos os poços de uma fileira de antibióticos a serem testados. Para garantir que o micróbio é capaz de crescer na ausência do fármaco, poços que não contêm antibióticos também são inoculados (controle positivo). Para garantir que não haja contaminação por micróbios indesejáveis, poços sem antibiótico ou inóculo também são incluídos (controle negativo)

P O que é *CIM*?

outro caldo ou placas de ágar livres do fármaco. Se o crescimento ocorrer nesse caldo, isso significa que o fármaco não era bactericida, e a CBM pode, então, ser medida. A determinação da CIM e da CBM é importante, pois evita o uso excessivo ou incorreto de um antibiótico caro, além de minimizar a chance de ocorrência de efeitos tóxicos, causados por doses em concentrações maiores do que as necessárias.

Testes de diluição frequentemente são automatizados. Os fármacos são adquiridos já diluídos em poços em uma placa plástica. Uma suspensão do microrganismo-teste é preparada e inoculada em todos os poços, simultaneamente, pelo uso de um aparato de inoculação especial. Após a incubação, a turbidez do meio contido em cada poço pode ser avaliada visualmente, embora laboratórios clínicos com maiores demandas possam utilizar aparelhos que avaliam a turbidez e enviam os dados para um computador, que, por sua vez, fornece os dados de CIM impressos.

Outros testes também podem ser úteis para os clínicos; a determinação da capacidade de um micróbio de produzir β-lactamase é um exemplo. Um método popular e rápido usa uma cefalosporina que muda de cor quando seu anel β-lactâmico é quebrado. Além disso, a medida da *concentração sérica* de um antimicrobiano é especialmente importante quando fármacos tóxicos são usados. Esses ensaios tendem a variar com o tipo de fármaco testado e podem não ser adequados para a utilização por laboratórios mais simples.

Profissionais da saúde responsáveis pelo controle de infecções realizam relatórios periódicos, chamados de **antibiogramas**, que registram dados sobre a suscetibilidade de organismos encontrados clinicamente. Esses relatórios são especialmente úteis para determinar o surgimento de linhagens de patógenos resistentes aos antibióticos em uso nas instituições.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Em um teste de discodifusão, a zona de inibição ao redor do disco, indicando a sensibilidade, varia de acordo com o antibiótico. Por quê? **20-16**

Caso clínico

A Dra. Singh envia a amostra de *P. aeruginosa* coletada ao CDC para análise. O oftalmologista responsável pelo caso da outra córnea infectada por *P. aeruginosa* também envia uma amostra ao CDC. Utilizando um teste de difusão em caldo, a CIM contra esta bactéria foi de 100 µg/mL. O tempo de redução decimal (TRD) da gentamicina contra essa bactéria a 4°C foi determinado por ser 4 dias e a 23°C de 20 minutos.

Quanto tempo seria necessário para a eliminação de 200 células em cada temperatura? (Dica: ver Capítulo 7.)

549 560 569 571 574 575

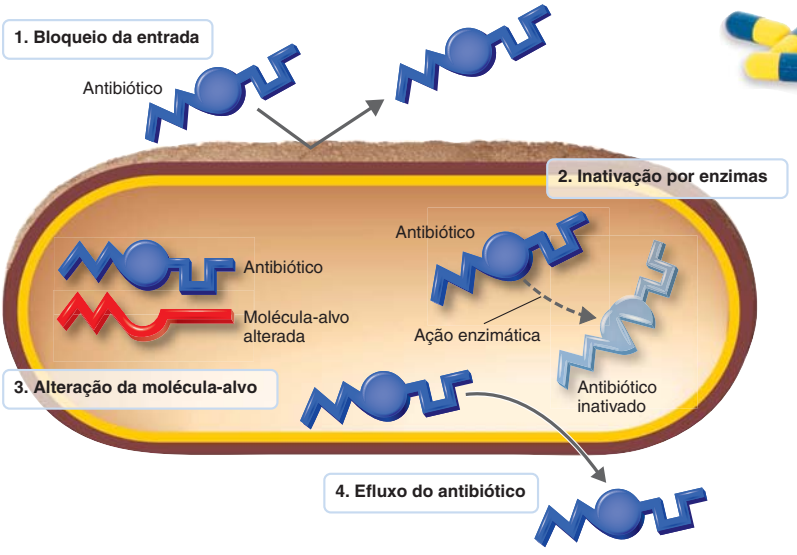
Resistência a fármacos antimicrobianos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

20-17 Descrever os mecanismos de resistência a fármacos antimicrobianos.

Um dos avanços da medicina moderna tem sido o desenvolvimento de antibióticos e outros agentes antimicrobianos. Todavia, o desenvolvimento de resistência a eles por micróbios-alvo é uma preocupação crescente. Para ilustrar esse conceito, as populações humanas com frequência apresentam resistência relativa a doenças às quais tenham sido previamente expostas por muitas gerações. Por exemplo, quando os europeus colonizaram pela primeira vez locais de clima tropical, eles se mostraram altamente suscetíveis a doenças às quais nunca haviam sido expostos, embora as populações locais fossem relativamente resistentes. Os antibióticos representam, sob determinado ponto de vista, uma doença para uma bactéria. Quando expostos a

20.20 FIGURA DE BASE Resistência bacteriana a antibióticos



CONCEITOS-CHAVE

- Existem apenas alguns mecanismos de resistência microbiana aos agentes antimicrobianos: o bloqueio da entrada do fármaco na célula, a inativação do fármaco por enzimas, alteração do sítio-alvo do fármaco, efluxo celular do fármaco ou alteração das vias metabólicas do hospedeiro.
- Os mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos são limitados. O conhecimento sobre esses mecanismos é essencial para a compreensão das limitações do uso dos antibióticos.

um novo antibiótico pela primeira vez, a suscetibilidade dos micróbios tende a ser elevada, assim como sua taxa de mortalidade. Nessas condições, apenas alguns poucos sobrevivem dentro de uma população de bilhões de indivíduos. Os micróbios sobreviventes normalmente apresentam alguma característica genética responsável por sua sobrevivência, de forma que sua progênie é igualmente resistente. Um termo adotado para essas bactérias é **células persistentes**.

Algumas diferenças genéticas se originam de mutações aleatórias. Essas mutações podem se espalhar *horizontalmente* entre as bactérias por processos como a conjugação (p. 228) ou a transdução (p. 229). A resistência a fármacos frequentemente é carreada por plasmídeos ou por pequenos segmentos de DNA, denominados transposons, os quais podem saltar de um pedaço de DNA para outro (p. 232).

Uma vez adquiridas, entretanto, as mutações são transmitidas por mecanismos normais de reprodução, e a progênie passa a carregar a característica genética dos micróbios parentais. Devido à alta taxa de reprodução das bactérias, apenas um curto período é necessário para que quase toda a população passe a ser resistente ao novo antibiótico.

As bactérias que são resistentes a vários antibióticos são popularmente conhecidas como **superbactérias.** Embora a superbactéria mais divulgada seja a *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (**MRSA**, de *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (p. 411), essa condição tem sido atribuída a várias outras bactérias, tanto gram-positivas quanto gram-negativas. A medicina tem apenas opções limitadas de tratamento para as infecções causadas por esses patógenos.

Mecanismos de resistência

Existem apenas alguns mecanismos principais pelos quais as bactérias se tornam resistentes a um agente quimioterápico. Ver a **Figura 20.20**. Pelo menos uma bactéria clinicamente problemática, *Acinetobacter baumanii*, desenvolveu resistência por meio de todos os principais sítios-alvo ilustrados na Figura 20.20.

Destruição ou inativação enzimática do fármaco

A destruição ou a inativação enzimática afetam principalmente antibióticos que são produtos naturais, como as penicilinas e as cefalosporinas. Grupos de antibióticos totalmente sintéticos, como as fluoroquinolonas, apresentam menor probabilidade de serem afetados dessa maneira, embora possam ser neutralizados de outras formas. Isso pode refletir simplesmente o fato de que os micróbios tiveram pouco tempo para se adaptar a essas estruturas químicas menos familiares.

Os antibióticos do tipo penicilina/cefalosporina, e também os carbapenemos, compartilham uma estrutura, o anel β-lactâmico, alvo das enzimas β-lactamases que o hidrolisam

seletivamente. Cerca de 200 variações dessa enzima são conhecidas atualmente, e cada uma é eficiente contra pequenas variantes estruturais do anel β-lactâmico. Quando esse problema surgiu pela primeira vez, a molécula básica de penicilina foi modificada. O primeiro desses fármacos resistentes à penicilinase foi a meticilina (ver p. 558), no entanto, a resistência à metilicina surgiu rapidamente. A mais conhecida dessas bactérias resistentes é o amplamente divulgado patógeno MRSA, o qual é resistente a praticamente todos os antibióticos, e não apenas à meticilina (ver quadro Foco clínico, p. 411). Recentemente, o CDC atribuiu 19 mil mortes a esse patógeno. Em pacientes hospitalizados, infecções invasivas por MRSA podem ser responsáveis por cerca de 20% de mortalidade. Todavia, o *S. aureus* não é a única bactéria preocupante; outros patógenos importantes, como o *Streptococcus pneumoniae*, também desenvolveram resistência aos antibióticos β-lactâmicos. Além disso, o MRSA continua a desenvolver resistência contra uma sucessão de novos fármacos, como a vancomicina (o "antibiótico de último recurso"), embora esse antibiótico apresente um mecanismo de ação sobre a síntese da parede celular que é totalmente diferente daquele apresentado pelas penicilinas. Essas bactérias altamente adaptáveis desenvolveram, ainda, resistência contra combinações de antibióticos que incluem o *ácido clavulânico*, desenvolvido especialmente como um inibidor de β-lactamases (ver p. 558).

A princípio, o MRSA era um problema exclusivamente hospitalar ou de ambientes relacionados, sendo responsável por quase 20% de todas as infecções parenterais. Entretanto, atualmente essas bactérias causam surtos frequentes na comunidade em geral, estão mais virulentas e afetam indivíduos saudáveis. Essas linhagens produzem uma toxina, a leucocidina, que destrói neutrófilos, uma defesa inata primária contra infecções. Portanto, a terminologia descritiva agora diferencia o *MRSA associado à comunidade* do *MRSA associado aos cuidados da saúde*. Existe uma clara necessidade de implementação de testes rápidos para a detecção de MRSA (geralmente a partir de esfregaço nasal) para que as infecções possam ser isoladas, e a transmissão reduzida. O mais promissor desses testes baseia-se na tecnologia da PCR e produz bons resultados em 1 a 2 horas.

Prevenção da entrada no sítio-alvo dentro do micróbio

Bactérias gram-negativas são relativamente mais resistentes a antibióticos devido à natureza de suas paredes celulares, que restringem a absorção de muitas moléculas e seus movimentos a aberturas, denominadas porinas (ver p. 81). Alguns mutantes bacterianos modificaram a abertura das porinas, de forma que os antibióticos são incapazes de entrar no espaço periplasmático. Talvez ainda mais importante, quando as β-lactamases estão presentes no espaço periplasmático, o antibiótico que entra é degradado nesse espaço antes que ele consiga penetrar na célula.

Alterações no sítio-alvo do fármaco

A síntese de proteínas envolve o movimento de um ribossomo ao longo de uma fita de mRNA, como mostrado na Figura 20.4. Diversos antibióticos, principalmente aqueles pertencentes aos grupos dos aminoglicosídeos, tetraciclinas e macrolídeos, utilizam um mecanismo de ação que inibe a síntese proteica nesse sítio. Pequenas modificações no sítio podem neutralizar os efeitos dos antibióticos sem que ocorram alterações significativas nas funções celulares.

Curiosamente, o principal mecanismo pelo qual o MRSA ganhou ascendência sobre a meticilina não foi por meio de uma nova enzima de inativação, mas sim por meio de uma modificação da proteína de ligação à penicilina (PBP, de *penicillin-binding protein*) presente na membrana da célula bacteriana. Os antibióticos β-lactâmicos atuam ligando-se à PBP, a qual é necessária para o início da ligação cruzada entre peptideoglicanos e formação da parede celular. Linhagens de MRSA tornaram-se resistentes porque desenvolveram uma PBP adicional, modificada. Os antibióticos continuam a inibir a ação da PBP normal, impedindo a sua participação na formação da parede celular. Contudo, a PBP adicional presente nas células mutantes, embora se ligue fracamente ao antibiótico, permite a síntese de uma parede celular adequada à sobrevivência das linhagens de MRSA.

Efluxo rápido (ejeção) do antibiótico

Certas proteínas na membrana plasmática de bactérias gram-negativas agem como bombas que expelem os antibióticos, impedindo que alcancem uma concentração efetiva. Esse mecanismo foi originalmente observado em antibióticos do tipo tetraciclina, mas também é responsável pela resistência a praticamente todas as principais classes de antibióticos. As bactérias normalmente apresentam muitas dessas bombas de efluxo para eliminar substâncias tóxicas.

Variações dos mecanismos de resistência

Variações nesses mecanismos também ocorrem. Como exemplo, um micróbio pode se tornar resistente ao trimetoprim pela síntese de grandes quantidades da enzima contra a qual o antibiótico age. Por outro lado, antibióticos polienos podem se tornar menos eficazes quando organismos resistentes passam a produzir quantidades menores dos esteróis contra os quais o fármaco é eficiente. Particularmente preocupante é a possibilidade de que estes *mutantes resistentes* possam substituir de modo gradativo as populações normais suscetíveis. A **Figura 20.21** demonstra a velocidade de crescimento de populações bacterianas à medida que a resistência se desenvolve.

Caso clínico

Seriam necessários 12 dias para a eliminação de 200 células a 4°C e 60 minutos a 23°C. A gentamicina é mais efetiva em temperaturas mais elevadas, no entanto os tecidos se deteriorariam muito rapidamente nessa temperatura. Consequentemente, as córneas são armazenadas a 4°C para preservar o tecido, apesar de a gentemicina ser menos efetiva a 4°C.

Como o armazenamento das córneas em gentamicina pode ter contribuído para essas infecções?

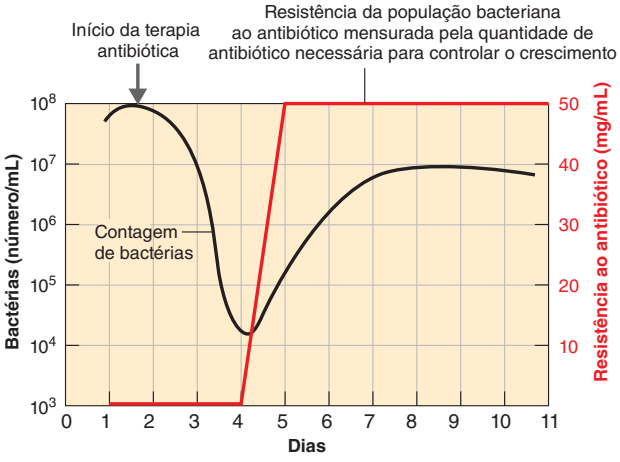


Figura 20.21 Desenvolvimento de um mutante resistente a um antibiótico durante a antibioticoterapia. Um paciente, que sofre de infecção renal crônica causada por uma bactéria gram-negativa, foi tratado com estreptomicina. A linha vermelha indica a resistência da população bacteriana ao antibiótico. Até o quarto dia, quase toda a população bacteriana é sensível ao antibiótico. Depois do quarto dia, aparecem mutantes resistentes à estreptomicina na população. A população bacteriana no paciente aumenta à medida que os mutantes substituem a população sensível.

P Este teste utilizou estreptomicina e uma bactéria gram-negativa. Como seriam as linhas no gráfico se o antibiótico utilizado tivesse sido a penicilina G?

Uso inadequado de antibióticos

Em nenhuma outra parte do mundo os antibióticos têm sido usados de modo tão inadequado quanto nos países menos desenvolvidos. Existem poucos funcionários bem treinados, sobretudo nas áreas rurais, o que talvez explique o fato de os antibióticos poderem ser comprados, de forma quase universal, sem prescrição médica nesses países. Uma pesquisa realizada na zona rural de Bangladesh, por exemplo, demonstrou que apenas 8% dos antibióticos haviam sido prescritos por um médico. Em muitas outras partes do mundo, os antibióticos são vendidos para o tratamento de dores de cabeça e para outros usos inapropriados (**Figura 20.22**). Mesmo quando o uso de antibióticos é apropriado, os regimes de doses, em geral, são mais curtos do que o necessário para erradicar a infecção, o que estimula a sobrevivência de linhagens de bactérias resistentes. Medicamentos vencidos, adulterados (impuros) ou até mesmo falsificados são comuns.

Não obstante, o mundo desenvolvido também tem contribuído para o surgimento da resistência aos antibióticos. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estima que, nos Estados Unidos, 30% das prescrições de antibióticos para o tratamento de infecções do aparelho auditivo, 100% das prescrições para o resfriado comum e 50% das prescrições para dores de garganta, foram desnecessárias ou inapropriadas para tratar os patógenos em questão. Pelo menos 70% dos antibióticos produzidos nos Estados Unidos anualmente não são utilizados para o tratamento de doenças, mas sim em rações animais como promotores do crescimento – prática que vem sendo desencorajada pelo CDC e pelos consumidores (ver quadro Foco clínico). Em 2006, o uso de antibióticos como promotor do crescimento em animais foi proibido nos países da União europeia. Nos Estados Unidos, em 2012, a FDA proibiu o uso de antibióticos da classe das cefalosporinas em animais produtores de alimentos. Em 2013, a FDA também criou um plano de adesão voluntária para a indústria, a fim de eliminar progressivamente o uso de alguns antibióticos.

Custo e prevenção da resistência

A resistência aos antibióticos representa um alto custo em vários aspectos, além daqueles aparentes nos casos de altas taxas de doença e mortalidade. O desenvolvimento de novos fármacos para substituir aqueles que perderam a eficácia é extremamente caro. Quase todos os fármacos novos serão mais caros que seus antecessores, muitas vezes em níveis que tornam seu uso difícil mesmo em países altamente desenvolvidos. Em países menos desenvolvidos, então, os custos podem ser simplesmente impraticáveis.

Existem muitas estratégias que pacientes e profissionais da saúde podem adotar para prevenir o desenvolvimento da resistência antimicrobiana. Mesmo quando o paciente sente que se recuperou de uma doença, ele deve sempre completar o tratamento prescrito, o que desestimula a sobrevivência e a proliferação de micróbios resistentes ao antibiótico. Os pacientes não devem nunca utilizar sobras de antibióticos para tratar uma nova doença ou usar um antibiótico que tenha sido prescrito para outra pessoa. Profissionais da saúde devem evitar prescrições desnecessárias e garantir que a escolha e a dosagem dos antimicrobianos sejam apropriadas à situação. Eles devem optar por prescrever o antibiótico mais especifico possível para o caso, em vez de antimicrobianos de amplo espectro de ação, o que ajuda a diminuir as chances de um antibiótico inadequado gerar resistência na microbiota normal do paciente.

Linhagens bacterianas resistentes são particularmente comuns entre profissionais da equipe hospitalar, uma vez que o uso de antibióticos é constante em seu ambiente de trabalho. Quando os antibióticos são injetados, como muitos são, a seringa inicialmente precisa ser posicionada na vertical para a eliminação

Figura 20.22 Antibióticos têm sido vendidos sem prescrição médica há muitas décadas em grande parte do mundo.

P Como esta prática pode levar ao desenvolvimento de linhagens de patógenos resistentes?

FOCO CLÍNICO

Antibióticos na ração animal estão ligados a doenças em seres humanos

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os microbiologistas se perguntam ao combater a resistência microbiana aos antibióticos. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. Criadores de gado usam antibióticos nas rações de animais alojados em grupo, pois os fármacos reduzem o número de infecções bacterianas e promovem a aceleração do crescimento. Hoje, mais da metade dos antibióticos utilizados em todo o mundo é destinada a animais de fazenda.

   A carne e o leite que chegam à mesa dos consumidores não apresentam grandes quantidades de antibióticos, então qual é o risco de se utilizar esses fármaos em rações animais?

2. A presença constante de antibióticos nesses animais é um exemplo da "sobrevivência do mais forte". Os antibióticos destroem algumas bactérias, mas outras têm propriedades que permitem a sobrevivência delas.

   Como as bactérias adquirem genes relacionados à resistência?

3. A resistência bacteriana aos fármacos antimicrobianos é o resultado de mutações. Essas mutações podem ser transmitidas para outras bactérias via transferência horizontal de genes (**Figura A**).

   Que evidência demonstraria que o uso veterinário de antibióticos favorece a resistência?

4. *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE, de *vancomycin-resistant Enterococcus*) foram isolados pela primeira vez na França, em 1986, e foram encontrados nos Estados Unidos, em 1989. A vancomicina e outro glicopeptídeo, a avoparcina, foram amplamente usadas em rações animais na Europa. Em 1997, o uso veterinário da avoparcina foi proibido na Europa. Depois dessa proibição, amostras VRE positivas diminuíram de 100% para 25%, e o percentual de infecções humanas por essas bactérias diminuiu de 12% para 3%.

   ***Campylobacter jejuni* é uma bactéria comensal dos intestinos de aves domésticas. Qual doença humana o *C. jejuni* provoca?**

5. Anualmente nos Estados Unidos, a bactéria *Campylobacter* causa mais de 2,5 milhões de infecções de origem alimentar. Linhagens de *C. jejuni* resistentes à fluoroquinolona (FQ) em seres humanos emergiram na década de 1990 (**Figura B**).

   Quais são as FQs usadas no tratamento de infecções humanas? (*Dica*: ver Tabela 20.3)

6. A emergência corresponde à presença de *C. jejuni* resistentes à FQ em carnes de frango compradas em mercados. *C. jejuni* FQ-resistentes podiam ser selecionados em pacientes que tivessem feito uso prévio de FQs. No entanto, um estudo de amostras de *Campylobacter* isoladas de pacientes entre 1997 e 2001 demonstrou que pessoas infectadas com *C. jejuni* FQ-resistentes não haviam tomado o fármaco antes da doença e não haviam viajado para fora dos Estados Unidos.

   Sugira uma forma de reduzir a emergência de linhagens resistentes à FQ.

7. O uso de FQ em rações de aves foi banido em 2005, na esperança de reduzir a resistência ao fármaco. Uma variedade de abordagens pode ser necessária para reduzir a possibilidade de ocorrência de doenças: (1) prevenir a colonização dos animais nos criadouros, (2) reduzir a contaminação fecal da carne durante o processamento nos abatedouros e (3) usar métodos de estocagem e cozimento adequados.

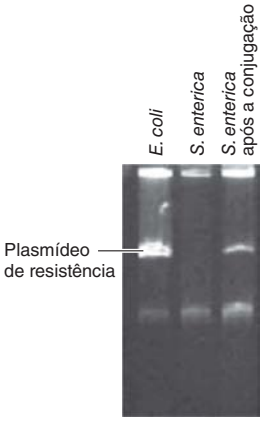


Figura A Resistência à cefalosporina em *E. coli* transferida por conjugação para *Salmonella enterica* no trato intestinal de perus.

Fonte: CDC e Sistema Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana (National Microbial Resistance Monitoring System).

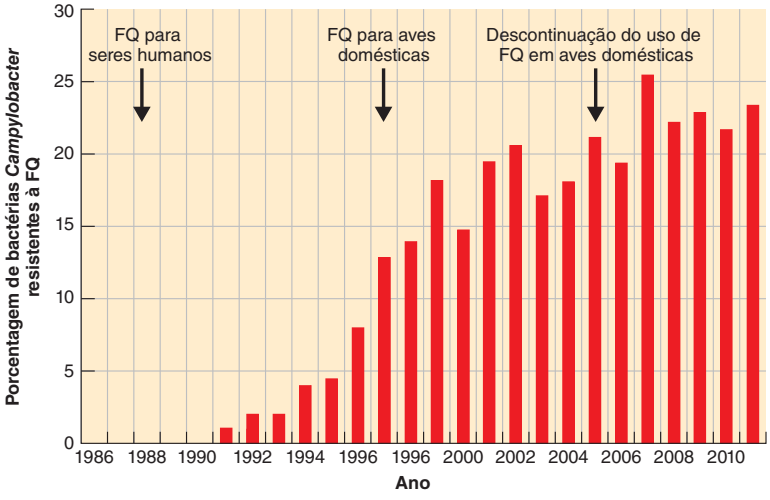


Figura B *Campylobacter jejuni* resistente à fluoroquinolona nos Estados Unidos, 1986 a 2011.

Caso clínico

A gentamicina é utilizada no meio de armazenamento comercial para córneas, pois foi demonstrado que esse fármaco é mais efetivo do que a penicilina ou a cefalotina na redução das contagens de colônias de estafilococos e bastonetes gram-negativos em meios de armazenamento tamponados. A adição da gentamicina destina-se a preservar o meio antes do uso, e não à esterilização do tecido da córnea. O armazenamento em uma solução contendo antibióticos pode favorecer a seleção de bactérias resistentes.

Qual fármaco antimicrobiano seria mais eficiente no tratamento de infecções por *P. aeruginosa*?

549 560 569 571 574 575

de bolhas de ar, prática que provoca a formação de aerossóis de solução antibiótica. Quando o médico ou o enfermeiro inalam esses aerossóis, os microrganismos que habitam as narinas, por exemplo, são expostos a esses fármacos. A inserção da agulha em um algodão estéril ao expelir as bolhas de ar pode impedir a formação de aerossóis. Muitos hospitais possuem comitês de monitoramento especiais que revisam o uso de antibióticos em relação à sua efetividade e custo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual o mecanismo mais comumente utilizado por uma bactéria para resistir aos efeitos da penicilina? **20-17**

Uso seguro dos antibióticos

Em nossa discussão sobre antibióticos, algumas vezes mencionamos os efeitos colaterais. Muitos são potencialmente graves, como dano hepático e renal ou desenvolvimento de surdez. A administração de qualquer fármaco envolve o julgamento dos riscos e benefícios; isso é denominado *índice terapêutico*. Às vezes, o uso de outro fármaco associado pode causar efeitos tóxicos que não ocorrem quando o fármaco é administrado sozinho. Um fármaco também pode neutralizar os efeitos esperados do outro. Por exemplo, alguns antibióticos apresentam potencial para neutralizar o efeito de pílulas contraceptivas. Além disso, alguns indivíduos podem apresentar reações de hipersensibilidade, por exemplo, a penicilinas (ver quadro Foco clínico, p. 527).

Nos Estados Unidos, mulheres grávidas somente podem tomar aqueles antibióticos que são classificados pela Food and Drug Administration como inofensivos ao feto.

Efeitos da combinação de fármacos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

20-18 Comparar e contrastar sinergismo e antagonismo.

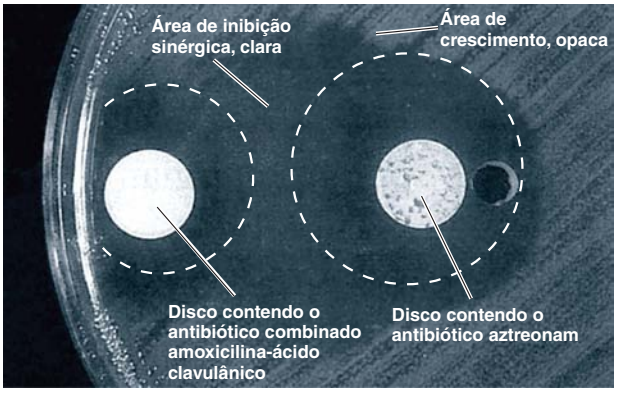


Figura 20.23 Exemplo de sinergismo entre dois antibióticos diferentes. A fotografia mostra a superfície de uma placa de Petri semeada com bactérias. O disco de papel à esquerda contém o antibiótico amoxicilina associado ao ácido clavulânico. O disco à direita contém o antibiótico aztreonam. Os círculos tracejados sobre a fotografia mostram as áreas limpas circundando cada disco onde o crescimento bacteriano teria sido inibido caso não houvesse sinergismo. As áreas limpas adicionais, visualizadas fora dos círculos desenhados, ilustram a inibição do crescimento bacteriano por ação do sinergismo.

P Qual seria a aparência da placa caso os dois antibióticos fossem antagonistas?

O efeito quimioterápico de dois fármacos administrados simultaneamente algumas vezes é mais intenso que o efeito da administração isolada de cada um deles (**Figura 20.23**). Esse fenômeno, chamado de **sinergismo**, foi introduzido anteriormente. Por exemplo, para o tratamento da endocardite bacteriana, a penicilina e a estreptomicina são muito mais eficientes quando administradas juntas do que quando cada fármaco é administrado separadamente. O dano à parede celular bacteriana, causado pela penicilina, facilita a penetração intracelular da estreptomicina.

Outras combinações de fármacos podem apresentar **antagonismo**. Por exemplo, o uso simultâneo de penicilina e tetraciclina muitas vezes é menos eficiente que o uso isolado de cada um dos fármacos. Ao interromper o crescimento bacteriano, a tetraciclina, um fármaco bacteriostático, interfere na ação da penicilina, que necessita do crescimento bacteriano para a sua atuação.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A tetraciclina, muitas vezes, interfere na atividade da penicilina. De que modo? **20-18**

Futuro dos agentes quimioterápicos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

20-19 Apresentar três áreas de pesquisa em novos agentes quimioterápicos.

À medida que um patógeno desenvolve resistência aos agentes quimioterápicos atualmente disponíveis, a necessidade de intro-

dução de novas opções se torna ainda mais urgente. Contudo, o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos não é especialmente lucrativo. Assim como as vacinas, os antimicrobianos são utilizados apenas em ocasiões específicas por períodos limitados de tempo. As companhias farmacêuticas estão compreensivelmente mais interessadas no desenvolvimento de fármacos que tratam condições crônicas, como pressão alta e diabetes, para as quais o paciente deve fazer uso regular do medicamento por anos. Isso levou a uma espécie de "tempestade perfeita" – aumento da resistência a fármacos associado a um declínio no desenvolvimento de novos antibióticos. Existe uma preocupação genuína de que podemos estar nos aproximando de um período pós-antibiótico, quando infecções menores, como cortes ou arranhões, possam novamente levar à morte.

Os antibióticos existentes continuam a enfrentar problemas de resistência, em grande parte porque os produtores desses fármacos têm abordado uma gama limitada de alvos (ver Figura 20.2). Uma abordagem realmente nova para o controle de patógenos consiste em concentrar os alvos terapêuticos nos fatores de virulência desses organismos, em vez de focar no micróbio que os produz. Por exemplo, em vez de ter como alvo o bacilo do cólera, um fármaco poderia ter como alvo a toxina colérica, neutralizando-a ou destruindo-a. Outro alvo em potencial consiste na remoção do ferro, o qual os patógenos necessitam para o seu crescimento. Um fármaco capaz de sequestrar o ferro poderia, portanto, limitar a proliferação dos patógenos.

A Food and Drug Administration dos Estados Unidos exige que os antibióticos sejam testados contra patógenos em crescimento exponencial. Isso conduziu a um estado de quase ausência de medicamentos para o combate de células dormentes, sobretudo as persistentes (p. 570), uma vez que a maioria dos fármacos falha nos testes contra essas células. Outro problema básico à espera de uma solução é a falta de fármacos para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas. A parede celular das bactérias gram-negativas torna-as intrinsicamente resistentes à maioria dos antibióticos. Na realidade, os antibióticos desenvolvidos ao longo das últimas décadas atuam apenas contra espécies gram-positivas. Além disso, mais de 99% das espécies bacterianas encontradas na natureza são incapazes de serem cultivadas nos meios laboratoriais convencionais. A tentativa de se reproduzir o ambiente celular em laboratório para o crescimento e teste da sensibilidade a antibióticos de bactérias não cultiváveis é cara e complicada. A resistência a múltiplos fármacos de bactérias envolvidas em biofilmes é outro problema ainda sem solução. Finalmente, o uso inadequado dos antibióticos, com base na distribuição irregular desses fármacos antimicrobianos, tem acelerado o desenvolvimento de resistência em muitas partes do mundo.

Novos nichos ecológicos exóticos, como os sedimentos marinhos, precisam ser explorados. Acredita-se que os organismos que habitam ambientes extremos possam ter desenvolvido novos mecanismos para enfrentar essas condições. Os microrganismos não são os únicos organismos que produzem substâncias antimicrobianas. Muitas aves, anfíbios, plantas e mamíferos frequentemente produzem *peptídeos antimicrobianos*. De fato, esses peptídeos fazem parte dos sistemas de defesa da maioria das formas de vida, e literalmente centenas desses peptídeos já foram identificados. As glândulas da pele dos anfíbios são ricas em peptídeos antimicrobianos que atacam as membranas bacterianas. Os peptídeos mais conhecidos são as *magaininas* (do termo em hebraico que significa "escudo"). É especialmente interessante que esse antimicrobiano exista há tanto tempo sem o desenvolvimento significativo de resistência. Outra substância antimicrobiana, um esteroide chamado de *esqualamina*, foi isolada de tubarões.

Um novo caminho promissor para as pesquisas científicas relacionadas ao desenvolvimento de novos antibióticos provavelmente será trilhado com base na compreensão das estruturas genéticas básicas dos micróbios – conhecimento que deve nos auxiliar na identificação de novos alvos para os antimicrobianos. Por exemplo, essa é a abordagem que levou ao desenvolvimento de inibidores de protease para o HIV, e o desenvolvimento de moléculas totalmente sintéticas (como as quinolonas e as oxazolidinonas) tem sido cada vez mais importante.

Possivelmente, o interesse na *fagoterapia* seja renovado no futuro. Certa vez foi observado que os bacteriófagos, vírus que infectam bactérias, eram capazes de destruir bactérias patogênicas específicas. Os experimentos iniciais utilizando a fagoterapia não foram muito bem-sucedidos, contudo cientistas russos, particularmente, continuaram a realizar experimentos utilizando a técnica. Ambientalmente, o solo está repleto de bacteriófagos e acredita-se que a cada dois dias eles eliminem cerca da metade das bactérias presentes na Terra. De forma similar, muitas bactérias produzem peptídeos antimicrobianos, chamados de *bacteriocinas* (ver Capítulo 14, p. 391). Pesquisas demonstraram que alguns desses peptídeos exibem um amplo espectro de atividade, ao passo que outros têm um espectro restrito. O mecanismo de ação dos peptídeos difere daquele apresentado pela maioria dos antibióticos. Algumas bacteriocinas afetam a membrana celular, ao passo que outras afetam a produção de proteínas. A toxicidade oral das bacteriocinas é muito baixa.

Acasos, ou descobertas acidentais, sempre são levados em consideração. Por exemplo, é interessante mencionar que a primeira quinolona, o ácido nalidíxico, foi descoberta como um intermediário na síntese de um fármaco antimalária, a cloroquina, e que as oxazolidinonas foram originalmente desenvolvidas para o tratamento de doenças de plantas.

Finalmente, existe uma necessidade especial de desenvolvimento de novos fármacos antivirais e antifúngicos, bem como de fármacos antiparasitários que sejam efetivos contra helmintos e protozoários, uma vez que o nosso arsenal de fármacos classificados nessas categorias é bastante limitado.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O que são defensinas? (*Dica*: ver Capítulo 16.) **20-19**

Resolução do caso clínico

A Dra. Singh prescreve doripenem para a sua paciente. O doripenem é um carbapenemo, que tem um espectro de atividade extremamente amplo e é especialmente efetivo contra *P. aeruginosa*. A paciente recupera-se de sua infecção e não apresenta complicações adicionais decorrentes da cirurgia.

Resumo para estudo

Introdução (p. 548)

1. Um fármaco antimicrobiano é uma substância química que destrói microrganismos patogênicos com dano mínimo ao hospedeiro.
2. Os agentes quimioterápicos incluem substâncias químicas que combatem doenças no organismo.

A história da quimioterapia (pp. 549-550)

1. Paul Ehrlich desenvolveu o conceito de quimioterapia para o tratamento de doenças microbianas; ele previu o desenvolvimento de agentes quimioterápicos, os quais seriam capazes de destruir patógenos sem causar danos ao hospedeiro.
2. Os fármacos sulfas emergiram na década de 1930.
3. Alexander Fleming descobriu o primeiro antibiótico, a penicilina, em 1928; os primeiros testes clínicos com o fármaco aconteceram em 1940.

Espectro de atividade antimicrobiana (pp. 550-551)

1. Os fármacos antibacterianos afetam muitos alvos diferentes dentro de uma célula procariótica.
2. As infecções fúngicas, helmínticas e protozoáricas são mais difíceis de serem tratadas porque esses organismos têm células eucarióticas.
3. Os fármacos de espectro restrito afetam apenas alguns grupos seletos de microrganismos – células gram-positivas, por exemplo; fármacos de espectro amplo afetam um grande número de micróbios.
4. Os fármacos constituídos por moléculas pequenas e hidrofílicas afetam células gram-negativas.
5. Os agentes antimicrobianos não devem causar dano excessivo à microbiota normal.
6. As superinfecções acontecem quando um patógeno desenvolve resistência ao fármaco sendo usado ou quando uma microbiota normalmente resistente se multiplica em excesso.

Ação dos fármacos antimicrobianos (pp. 551-553)

1. Os antimicrobianos geralmente atuam eliminando diretamente os microrganismos (bactericidas) ou inibindo o seu crescimento (bacteriostáticos).
2. Alguns agentes, como a penicilina, inibem a síntese da parede celular bacteriana.
3. Outros agentes, como o cloranfenicol, a tetraciclina e a estreptomicina, inibem a síntese de proteínas por sua ação sobre os ribossomos 70S.
4. Os agentes antifúngicos atacam a membrana plasmática.
5. Alguns agentes inibem a síntese de ácidos nucleicos.
6. Agentes, como as sulfanilamidas, atuam como antimetabólitos pela inibição competitiva da atividade enzimática.

Fármacos antimicrobianos comumente utilizados (pp. 554-567)

Antibióticos antibacterianos: inibidores da síntese de parede celular (pp. 554-559)

1. Todas as penicilinas contêm um anel β-lactâmico.
2. As penicilinas naturais, produzidas por *Penicillium*, são efetivas contra cocos gram-positivos e as espiroquetas.
3. As penicilinases (β-lactamases) são enzimas bacterianas que destroem as penicilinas naturais.
4. As penicilinas semissintéticas são produzidas em laboratório pela adição de diferentes cadeias laterais ao anel β-lactâmico produzido pelo fungo.
5. As penicilinas semissintéticas são resistentes às penicilinases e têm um espectro de ação mais amplo que as penicilinas naturais.
6. Os carbapenemos são antibióticos de amplo espectro que inibem a síntese de parede celular.
7. O monobactamo aztreonam afeta somente as bactérias gram-negativas.
8. As cefalosporinas inibem a síntese de parede celular e são usadas contra linhagens resistentes à penicilina.
9. Os polipeptídeos, como a bacitracina, inibem a síntese de parede celular principalmente em bactérias gram-positivas.
10. A vancomicina inibe a síntese de parede celular e pode ser usada para destruir linhagens de estafilococos produtoras de penicilinases.

Antibióticos antimicobacterianos (pp. 559-560)

11. A isoniazida (INH) e o etambutol inibem a síntese de parede celular de micobactérias.

Inibidores da síntese proteica (pp. 560-562)

12. O cloranfenicol, os aminoglicosídeos, as tetraciclinas, as glicilciclinas, os macrolídeos, as estreptograminas, as oxazolidinonas e as pleuromutilinas inibem a síntese proteica nos ribossomos 70S.

Danos à membrana plasmática (p. 562)

13. Os lipopetídeos polimixina B e bacitracina causam danos às membranas plasmáticas.

Inibidores da síntese de ácidos nucleicos (pp. 562-563)

14. A rifamicina inibe a síntese de mRNA e é usada para tratar a tuberculose.
15. As quinolonas e as fluoroquinolonas inibem a ação da DNA-girase e são usadas no tratamento de infecções urinárias.

Inibição competitiva de metabólitos essenciais (pp. 563-564)

16. As sulfonamidas inibem competitivamente a síntese de ácido fólico.
17. A associação TMP-SMZ inibe competitivamente a síntese de ácido di-hidrofólico.

Fármacos antifúngicos (pp. 564-565)

18. Os polienos, como a nistatina e a anfotericina B, combinam-se com os esteróis da membrana plasmática e são fungicidas.
19. Os azóis e as alilaminas interferem com a síntese de esteróis e são usados no tratamento de micoses cutâneas e sistêmicas.
20. As equinocandinas interferem com a síntese da parede celular fúngica.
21. O agente antifúngico flucitosina é um antimetabólito da citosina.
22. A griseofulvina interfere com a divisão da célula eucariótica e é usada principalmente no tratamento de infecções de pele causadas por fungos.

Fármacos antivirais (pp. 565-566)

23. Os inibidores de entrada e fusão ligam-se aos sítios de ligação e aos receptores do HIV.
24. Os análogos de nucleosídeos e nucleotídeos, como o aciclovir e a zidovudina, inibem a síntese de DNA ou RNA.
25. Os inibidores de enzimas virais são usados no tratamento de infecções causadas pelos vírus *influenza* e HIV.
26. Os interferons α inibem a propagação do vírus para novas células.

Fármacos anti-helmínticos e antiprotozoários (p. 567)

27. A cloroquina, artemisinina, quinacrina, di-iodo-hidroxiquina, pentamidina e o metronidazol são usados para o tratamento de infecções protozoárias.
28. Os fármacos anti-helmínticos incluem o mebendazol, o praziquantel e a ivermectina.

Testes para orientar a quimioterapia (pp. 567-569)

1. Os testes são usados para determinar quais agentes quimioterápicos são mais apropriados para combater um patógeno específico.
2. Esses testes são realizados quando a suscetibilidade não pode ser prevista ou quando surge resistência aos fármacos.

Métodos de difusão (p. 568)

3. No teste de discodifusão, também conhecido como teste de Kirby-Bauer, uma cultura bacteriana é inoculada em um meio de ágar sólido, e discos de papéis de filtro impregnados com agentes quimioterápicos são colocados na superfície do meio.
4. Após a incubação, o diâmetro da zona de inibição é usado para determinar se o organismo é sensível, intermediário ou resistente ao fármaco.
5. A CIM é a menor concentração do fármaco capaz de evitar o crescimento microbiano e pode ser estimada utilizando o teste E.

Testes de diluição em caldo (pp. 568-569)

6. Nos testes de diluição em caldo, o microrganismo é cultivado em um meio líquido contendo diferentes concentrações do agente quimioterápico.
7. A menor concentração do agente quimioterápico que destrói as bactérias é chamada de concentração bactericida mínima (CBM).

Resistência a fármacos antimicrobianos (pp. 569-574)

1. Muitas doenças bacterianas, previamente tratadas com antibióticos, tornaram-se resistentes aos antibióticos.
2. As superbactérias são bactérias que são resistentes a diversos antibióticos.
3. Os fatores de resistência a fármacos são transferidos horizontalmente entre as bactérias.
4. A resistência pode ocorrer devido à destruição enzimática do fármaco, ao impedimento da penetração do fármaco em seu sítio de ação, a alterações celulares ou metabólicas nos sítios-alvo, à alteração do sítio-alvo ou ao rápido efluxo do antibiótico.
5. O uso discriminado dos fármacos antimicrobianos, em concentrações e dosagens apropriadas, pode minimizar o surgimento de resistência.

Uso seguro dos antibióticos (p. 574)

1. A relação risco (p. ex., efeitos colaterais) *versus* benefício (p. ex., a cura de uma infecção) deve ser avaliada antes do uso de antibióticos.

Efeitos da combinação de fármacos (p. 574)

1. Algumas combinações de fármacos são sinérgicas; elas são mais eficientes quando administradas em combinação.
2. Algumas combinações de fármacos são antagônicas; quando combinados os fármacos se tornam menos eficientes do que quando administrados sozinhos.

Futuro dos agentes quimioterápicos (p. 574-575)

1. Novos agentes incluem os peptídeos antimicrobianos, as bacteriocinas e os bacteriófagos.
2. Os fatores de virulência, em vez de fatores de crescimento celular, podem fornecer alvos novos.

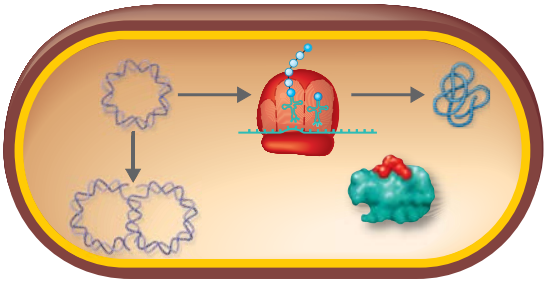
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. DESENHE Mostre onde os seguintes antibióticos atuam: ciprofloxacina, tetraciclina, estreptomicina, vancomicina, polimixina B, sulfanilamida, rifampicina, eritromicina.



2. Liste e explique cinco critérios usados para identificar um agente antimicrobiano efetivo.
3. Que problemas semelhantes são encontrados nos fármacos antivirais, antifúngicos, antiprotozoáricos e anti-helmínticos?
4. Defina *resistência a fármacos*. Como ela ocorre? Que medidas devem ser adotadas para minimizar a resistência a fármacos?
5. Liste as vantagens da utilização simultânea de dois agentes quimioterápicos para o tratamento de uma doença. Que problemas podem ocorrer com o uso de dois fármacos?
6. Por que uma célula morre após as seguintes ações antimicrobianas?
   a. Colistimetato liga-se aos fosfolipídeos.
   b. Canamicina liga-se aos ribossomos 70S.
7. Como cada um dos seguintes fármacos inibe a tradução?
   a. Cloranfenicol. **d.** Estreptomicina.
   b. Eritromicina. **e.** Oxazolidinona.
   c. Tetraciclina. **f.** Estreptogramina.
8. A didesoxi-inosina (ddI) é um antimetabólito da guanina. O radical –OH não está presente no carbono 3′ da ddI. Como a ddI inibe a síntese de DNA?
9. Compare o método de ação dos seguintes pares:
   a. penicilina e equinocandina.
   b. imidazol e polimixina B.
10. NOMEIE Este microrganismo não é suscetível a antibióticos ou a bloqueadores neuromusculares, mas é suscetível a inibidores de protease.

Múltipla escolha

1. Em qual das opções a seguir o par está *incorreto*?
   a. Anti-helmíntico – inibição da fosforilação oxidativa.
   b. Anti-helmíntico – inibição da síntese da parede celular.
   c. Antifúngico – danos à membrana plasmática.
   d. Antifúngico – inibição da mitose.
   e. Antiviral – inibição da síntese de DNA.
2. Todas as alternativas são modos de ação de fármacos antivirais, *exceto*:
   a. inibição da síntese proteica nos ribossomos 70S.
   b. inibição da síntese de DNA.
   c. inibição da síntese de RNA.
   d. inibição do desnudamento.

e. todas as alternativas acima representam mecanismos de ação de fármacos antivirais.

3. Qual dos modos de ação a seguir *não* é fungicida?
   a. Inibição da síntese de peptideoglicano.
   b. Inibição da mitose.
   c. Danos à membrana plasmática.
   d. Inibição da síntese de ácidos nucleicos.
   e. Todas as alternativas acima representam mecanismos de ação fungicidas.
4. Um agente antimicrobiano deve preencher todos os seguintes critérios, *exceto*:
   a. toxicidade seletiva.
   b. produção de hipersensibilidades.
   c. espectro de atividade restrito.
   d. ausência de produção de resistência ao fármaco.
   e. todas as alternativas acima são critérios essenciais para um antimicrobiano.
5. A atividade antimicrobiana mais seletiva é exibida por um fármaco que:
   a. inibe a síntese da parede celular.
   b. inibe a sínte proteica.
   c. causa danos à membrana plasmática.
   d. inibe a síntese de ácidos nucleicos.
   e. todas as alternativas acima.
6. Antibióticos que inibem a tradução exibem efeitos colaterais:
   a. porque todas as células possuem proteínas.
   b. apenas nas poucas células que produzem proteínas.
   c. porque as células eucarióticas possuem ribossomos 80S.
   d. nos ribossomos 70S em células eucarióticas.
   e. nenhuma das alternativas acima está correta.
7. Qual alternativa *não* afeta uma célula eucariótica?
   a. Inibição do fuso mitótico.
   b. Ligação aos esteróis.
   c. Ligação aos ribossomos 80S.
   d. Ligação ao DNA.
   e. Todas as alternativas acima afetam uma célula eucariótica.
8. Dano à membrana celular causa morte porque:
   a. a célula sofre lise osmótica.
   b. ocorre extravasamento do conteúdo celular.
   c. a célula sofre plasmólise.
   d. a célula não tem uma parede.
   e. nenhuma das alternativas acima está correta.
9. Um fármaco que se intercala ao DNA possui os seguintes efeitos. Qual deles leva aos outros?
   a. Ela interrompe a transcrição.
   b. Ela interrompe a tradução.
   c. Ela interfere na replicação do DNA.
   d. Ela causa mutações.
   e. Ela altera proteínas.
10. O cloranfenicol liga-se à porção 50S de um ribossomo, o que interfere com:
    a. a transcrição em células procarióticas.
    b. a transcrição em células eucarióticas.
    c. a tradução em células procarióticas.
    d. a tradução em células eucarióticas.
    e. a síntese de DNA.

Análise

1. Qual das opções abaixo pode afetar células humanas? Explique por quê.
   a. Penicilina.
   b. Indinavir.
   c. Eritromicina.
   d. Polimixina.
2. Por que a idoxuridina é eficiente se as células hospedeiras também contêm DNA?
3. Algumas bactérias se tornaram resistentes à tetraciclina porque elas não produzem porinas. Por que um mutante deficiente em porina pode ser detectado por sua incapacidade de crescimento em um meio contendo uma única fonte de carbono, como o ácido succínico?
4. Os dados a seguir foram obtidos a partir de um teste de discodifusão.

Antibiótico	Zona de inibição
A	15 mm
B	0 mm
C	7 mm
D	15 mm

   a. Qual dos antibióticos foi o mais eficiente contra a bactéria sendo testada?
   b. Qual destes antibióticos você recomendaria para o tratamento de uma doença causada por esta bactéria?
   c. O antibiótico A foi bactericida ou bacteriostático? Como você chegou a essa conclusão?
5. Por que você acha que o *Streptomyces griseus* produz uma enzima que inativa a estreptomicina? Por que essa enzima é produzida nos estágios iniciais de seu metabolismo?
6. Os seguintes resultados foram obtidos em um teste de diluição em caldo para testar a suscetibilidade microbiana.

Concentração do antibiótico	Crescimento	Crescimento em subcultivo
200 µg/mL	–	–
100 µg/mL	–	+
50 µg/mL	+	+
25 µg/mL	+	+

   a. A CIM deste antibiótico é _____.
   b. A CBM deste antibiótico é _____.

Aplicações clínicas e avaliação

1. *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina foi isolado de uma infecção no pé de um homem de 40 anos. O paciente teve uma úlcera no pé relacionada a diabetes crônico e foi submetido à amputação de um dos dedos do pé que estava gangrenado. Depois, ele desenvolveu uma bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. A infecção foi tratada com vancomicina. Uma semana depois, ele desenvolveu uma infecção causada por *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA, de *vancomycin-resistant S. aureus*). Este é o primeiro caso de VRSA nos Estados Unidos. Qual é a origem mais provável do VRSA?
2. Uma paciente com infecção urinária na bexiga foi tratada com ácido nalidíxico, porém sem sucesso. Explique por que a infecção foi eliminada quando ela passou a ser tratada com uma sulfonamida.
3. Um paciente com dor de garganta causada por uma infecção estreptocócica tomou penicilina durante 2 dias de um tratamento prescrito para 10 dias de medicação. Como ele se sentiu melhor, preferiu parar de tomar o fármaco e guardá-lo para outra ocasião. Três dias após a interrupção, ele voltou a apresentar dor de garganta. Discuta a causa provável da recidiva.

Na clínica

Como enfermeira(o) responsável pela admissão de pacientes em uma clínica, você atende um menino de 5 anos que apresenta uma erupção cutânea em suas mãos e pés. A mãe do menino explica que as erupções surgiram nos últimos dias. Não existem outros sintomas. Todos os outros membros da família estão saudáveis. O menino frequenta um jardim de infância e uma creche. A sua temperatura é de 37,6°C. Primeiro, você avalia a erupção. Observa que ela tem caráter maculopapular e apresenta algumas vesículas. Você tem visto algumas erupções similares este mês.

Dica: ver discussão sobre doenças virais da pele, nas páginas 590 a 595.

21

Doenças microbianas da pele e dos olhos

A pele, que cobre e protege o corpo, é a primeira linha de defesa do organismo contra os patógenos. É quase impossível para os patógenos penetrar essa barreira física. Entretanto, os micróbios podem entrar atravessando pequenas rupturas na pele, não imediatamente perceptíveis. Além disso, formas larvais de alguns parasitos podem penetrar a pele intacta.

A pele é um lugar inóspito para a maioria dos microrganismos, pois as secreções são ácidas, e a maior parte dela contém pouca umidade. Contudo, algumas partes do corpo, como as axilas e as áreas entre as pernas, têm umidade suficiente para abrigar populações bacterianas relativamente grandes. Regiões mais secas, como o couro cabeludo, abrigam apenas um pequeno número de microrganismos. Alguns micróbios que colonizam a pele podem causar doenças. Uma dessas bactérias é o *Staphylococcus aureus*, mostrado na fotografia. O Caso clínico deste capítulo descreve como um patógeno oportunista pode causar uma infecção cutânea.

Micrografia eletrônica de varredura (MEV) com realce de cor de *Staphylococcus aureus*, bactérias que vivem normalmente na pele ou no nariz de indivíduos saudáveis.

Estrutura e função da pele

OBJETIVO DO APRENDIZADO

21-1 Descrever a estrutura da pele e das membranas mucosas e as estratégias que os patógenos utilizam para invadir a pele.

A pele de um adulto médio ocupa uma área de superfície de cerca de 1,9 m^2 e varia em espessura de 0,05 a 3 mm. A pele é composta por duas partes principais, a epiderme e a derme (**Figura 21.1**). A **epiderme** é a parte mais fina e externa, composta por diversas camadas de células epiteliais. A camada mais externa da epiderme, o *estrato córneo*, consiste em muitas fileiras de células mortas que contêm uma proteína à prova d'água, chamada de **queratina**. A epiderme, quando intacta, é uma barreira física efetiva contra os microrganismos.

A **derme** é a porção mais interna e relativamente espessa da pele, composta principalmente de tecido conectivo. Os folículos pilosos e os ductos das glândulas sudoríparas e sebáceas presentes na derme proporcionam vias de passagem, através das quais os microrganismos podem entrar nos tecidos mais profundos.

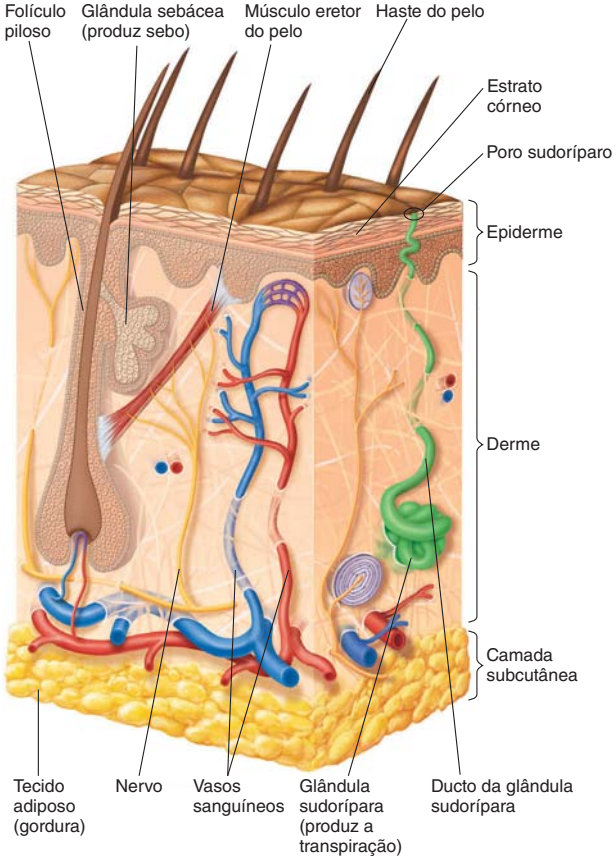


Figura 21.1 A estrutura da pele humana. Observe as vias de passagem entre o folículo piloso e a haste do pelo, através das quais micróbios podem penetrar até os tecidos mais profundos. Eles também podem entrar na pele através dos poros sudoríparos.

P Ao observar a figura, quais pontos fracos poderiam permitir que os micróbios penetrassem na pele intacta e alcançassem os tecidos mais profundos?

A *transpiração* fornece umidade e alguns nutrientes para o crescimento microbiano. Entretanto, ela também contém sal, capaz de inibir muitos microrganismos, lisozima (enzima capaz de quebrar a parede celular de determinadas bactérias) e peptídeos antimicrobianos.

O *sebo*, secretado pelas glândulas sebáceas, é uma mistura de lipídeos (ácidos graxos insaturados), proteínas e sais que impede o ressecamento da pele e dos pelos. Embora os ácidos graxos possam inibir o crescimento de certos patógenos, o sebo, assim como a transpiração, também é nutritivo para muitos microrganismos.

Membranas mucosas

Nos revestimentos das cavidades do organismo que têm uma abertura para o meio externo, como aqueles associados aos tratos gastrintestinal, respiratório, urinário e genital, a barreira protetora externa difere da pele. Ela consiste em camadas de *células epiteliais* fortemente unidas. Essas células estão conectadas, em suas bases, a uma camada de material extracelular, chamada de *membrana basal*. Muitas dessas células secretam muco – daí o nome **membrana mucosa**, ou **mucosa**. Outras células mucosas têm cílios e, no sistema respiratório, as camadas de muco prendem partículas, inclusive microrganismos, que são transportadas pelos cílios e expelidas do corpo (ver Figura 16.3, p. 444). As membranas mucosas com frequência são ácidas, o que tende a limitar sua população microbiana. Além disso, as membranas dos olhos são mecanicamente lavadas pelas lágrimas, e a lisozima presente nesse fluido destrói as paredes celulares de certas bactérias. As membranas mucosas frequentemente são dobradas para maximizar a área de superfície. A área de superfície total em um ser humano médio é de cerca de 400 m^2, muito maior que a área de superfície da pele.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A umidade da transpiração estimula o crescimento microbiano. Quais fatores da transpiração inibem o crescimento microbiano? **21-1**

Microbiota normal da pele

OBJETIVO DO APRENDIZADO

21-2 Fornecer exemplos da microbiota normal da pele e indicar as localizações gerais e os papéis ecológicos de seus membros.

Embora a pele normalmente seja inóspita para a maioria dos microrganismos, determinados micróbios fazem parte da microbiota normal. Na superfície da pele, algumas bactérias aeróbias produzem ácidos graxos a partir do sebo. Esses ácidos inibem o crescimento de muitos outros microrganismos e permitem que as bactérias mais bem adaptadas prosperem.

Os microrganismos que têm a pele como um ambiente satisfatório são resistentes ao ressecamento e a concentrações de sal relativamente altas. A microbiota normal da pele contém números relativamente altos de bactérias gram-positivas, como os estafilococos e os micrococos. Essas bactérias tendem a ser

resistentes a ambientes secos e às altas pressões osmóticas encontradas em soluções concentradas de sal ou açúcar. Micrografias eletrônicas de varredura mostram que as bactérias da pele frequentemente são agrupadas em pequenos aglomerados. A lavagem vigorosa pode diminuir seu número, sem, no entanto, eliminá-las. Os microrganismos que restarem nos folículos pilosos e nas glândulas sudoríparas após a lavagem rapidamente restabelecem a população normal. As áreas do corpo que apresentam maior umidade, como as axilas e a região entre as pernas, possuem populações maiores de micróbios. Esses micróbios metabolizam as secreções das glândulas sudoríparas e são os principais responsáveis pelos odores corporais.

Também fazem parte da microbiota normal da pele bacilos gram-positivos pleomórficos, chamados de *difteroides*. Alguns difteroides, como o *Propionibacterium acnes*, são geralmente anaeróbios e habitam os folículos pilosos. Seu crescimento é mantido pelas secreções das glândulas sebáceas (sebo), que, como veremos, é um fator determinante para o desenvolvimento da acne. Essas bactérias produzem ácido propiônico, o qual auxilia na manutenção do pH baixo da pele, geralmente entre 3 e 5. Outros difteroides, como *Corynebacterium xerosis*, são aeróbios e ocupam a superfície da pele.

Algumas bactérias gram-negativas, sobretudo *Acinetobacter*, colonizam a pele. Uma levedura, *Malassezia furfur*, capaz de crescer nas secreções sebáceas da pele, é considerada a responsável pela condição descamativa da pele, conhecida como *caspa*. Os xampus para o tratamento da caspa contêm o antibiótico cetoconazol, piritionato de zinco ou sulfeto de selênio. Todos são ativos contra a levedura.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- As bactérias da pele têm maior probabilidade de serem gram-positivas ou gram-negativas? **21-2**

Doenças microbianas da pele

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **21-3** Diferenciar estafilococos e estreptococos e nomear diversas infecções de pele causadas por cada um deles.
- **21-4** Listar o agente causador, o modo de transmissão e os sintomas clínicos da dermatite por *Pseudomonas*, da otite externa, da acne e da úlcera de Buruli.
- **21-5** Listar os agentes causadores, os mecanismos de transmissão e os sintomas das verrugas, da varíola humana, da varíola símia (*monkeypox*), da varicela, do herpes-zóster, do herpes labial, sarampo, rubéola, quinta doença, doença da mão-pé-boca e roséola.
- **21-6** Diferenciar micoses cutâneas e subcutâneas e apresentar um exemplo de cada uma.
- **21-7** Listar o agente causador e os fatores predisponentes da candidíase.
- **21-8** Listar os agentes causadores, o modo de transmissão, os sintomas clínicos e o tratamento para a sarna e a pediculose.

Erupções e lesões na pele não necessariamente indicam uma infecção cutânea; muitas lesões na pele, na verdade, são causadas por doenças sistêmicas que afetam os órgãos internos. O diagnóstico preliminar frequentemente baseia-se na aparência da erupção; assim, é importante compreender os termos que descrevem as erupções. Por exemplo, lesões pequenas e preenchidas por fluidos são **vesículas** (**Figura 21.2a**). Vesículas com diâmetro maior do que cerca de 1 cm são chamadas de **bolhas** (Figura 21.2b). Lesões planas e avermelhadas são conhecidas como **máculas** (Figura 21.2c). Lesões elevadas são chamadas de **pápulas** ou, quando contêm pus, **pústulas** (Figura 21.2d). Uma erupção cutânea que surge em decorrência de uma doença é chamada de **exantema**; quando se desenvolve nas membranas mucosas, como no interior da boca, é chamada de **enantema.**

Doenças bacterianas da pele

Dois gêneros de bactérias, *Staphylococcus* e *Streptococcus*, são causas frequentes de doenças associadas à pele e merecem uma discussão especial. Também discutiremos essas bactérias em capítulos seguintes, em relação a outros órgãos e condições. Infecções superficiais da pele, causadas por estafilococos e estreptococos, são muito comuns. Ambos os gêneros também podem produzir enzimas invasivas e toxinas nocivas.

Infecções de pele por estafilococos

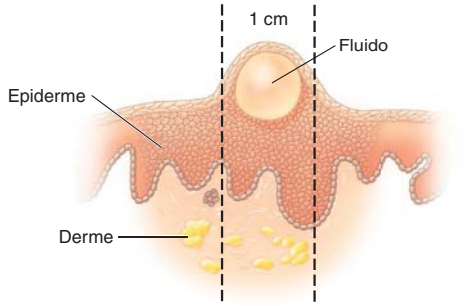
Os estafilococos são bactérias gram-positivas esféricas que formam agrupamentos irregulares com o formato de cachos de uvas (ver Figura 4.1d, p. 74, e Figura 11.22, p. 309). Para quase todos os propósitos clínicos, essas bactérias podem ser divididas naquelas que produzem **coagulase**, enzima que coagula a fibrina no sangue, e naquelas que não a produzem.

Linhagens coagulase-negativas, como o *Staphylococcus epidermidis*, são muito comuns na pele, onde representam cerca de 90% da microbiota normal. Em geral, só são patogênicas quando a barreira da pele é rompida ou invadida por procedimentos médicos, como a inserção e a remoção de catéteres venosos. Na superfície do catéter (**Figura 21.3**), as bactérias são circundadas por uma camada limosa de material capsular, que as protege da dessecação e dos desinfetantes (ver discussões sobre

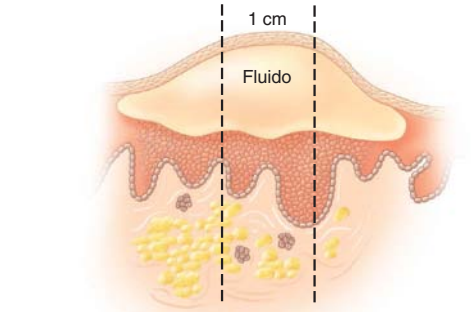
Caso clínico: aulas de natação

Molly Seidel, enfermeira pediátrica, está examinando Donald, de 9 anos, e sua irmã de 6 anos, Sharon. De acordo com a mãe das crianças, ambas desenvolveram erupções por volta da hora do jantar, na noite anterior. As erupções estão distribuídas de forma similar sobre a porção anterior do torso e das coxas das crianças. Um fluido opaco era liberado das erupções quando as crianças as coçavam, ocasionando o surgimento de lesões semelhantes a espinhas. Naquele dia, Molly já havia atendido diversos casos de erupções cutâneas em crianças. Ela já havia realizado o diagnóstico de duas crianças com varicela e prescrito penicilina para outra com foliculte estafilocócica.

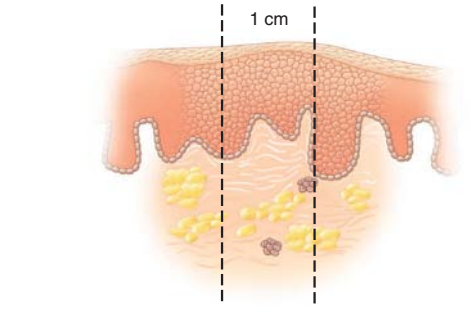
O que Molly deve fazer a seguir? Leia mais para descobrir.



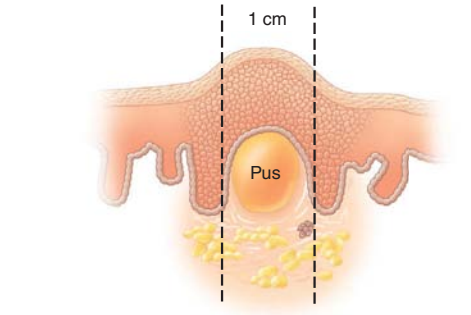
(a) Vesícula



(b) Bolha



(c) Mácula



(d) Pústula (pápula)

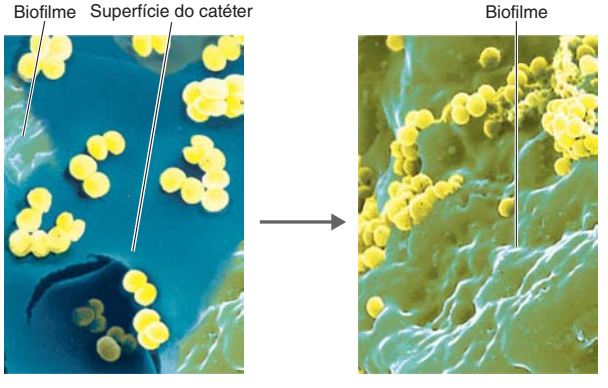
Figura 21.2 Lesões de pele. (a) Vesículas são lesões pequenas e cheias de fluidos. **(b)** Bolhas são lesões maiores e cheias de fluido. **(c)** Máculas são lesões planas e frequentemente avermelhadas. **(d)** Pápulas são lesões elevadas; quando contêm pus, como mostrado aqui, são chamadas de pústulas.

P Estas lesões de pele são exantemas ou enantemas?

biofilmes, pp. 54 e 156). Esse é um fator primário em sua importância como patógenos associados aos cuidados da saúde.

O *S. aureus* é o mais patogênico dos estafilococos (ver também a discussão sobre MRSA, no Capítulo 20). Essa bactéria é um residente permanente das passagens nasais de 20% da população, e cerca de 60% a carreiam ocasionalmente. Ela pode sobreviver por meses em superfícies. Em geral, a bactéria forma colônias amarelo-douradas, e essa pigmentação é um fator protetor contra os efeitos antimicrobianos da luz solar. Mutantes que não apresentam essa pigmentação também são mais suscetíveis à morte pelos neutrófilos. Comparado ao seu parente mais inócuo, o *S. epidermidis*, o *S. aureus* tem cerca de 300 mil pares de bases a mais em seu genoma – e grande parte desse material genético adicional codifica uma variedade impressionante de fatores de virulência e mecanismos de evasão das defesas do hospedeiro. Quase todas as linhagens patogênicas do *S. aureus* são coagulase-positivas. Esse é um dado significativo, pois existe alta correlação entre a capacidade da bactéria de produzir coagulase e a produção de toxinas nocivas, muitas das quais danificam e facilitam a disseminação do organismo nos tecidos ou são letais para as defesas do hospedeiro. Além disso, algumas linhagens podem causar sepse, gerando risco à vida (ver Capítulo 23, p. 639), e outras produzem *enterotoxinas* que afetam o trato gastrintestinal (ver Capítulo 25, pp. 713-714).

Uma vez que o *S. aureus* infecta a pele, ele estimula uma resposta inflamatória vigorosa, e macrófagos e neutrófilos são atraídos para o sítio de infecção. Contudo, a bactéria tem diversos mecanismos de evasão das defesas do hospedeiro. A maioria das linhagens secreta uma proteína que bloqueia a quimiotaxia



(a) Superfície do catéter com bactérias aderidas. Um biofilme, em verde-claro, começa a se desenvolver.

(b) A maioria das bactérias que produzem o limo não é visível sob o biofilme.

Figura 21.3 Estafilococos coagulase-negativos. Estas bactérias produtoras de limo são os agentes causadores de infecções em dispositivos internos mais comuns. As bactérias aderem-se a superfícies, como o catéter plástico das fotos, e, após a adesão, **(a)** começam a se dividir. Por fim, **(b)** toda a superfície é coberta com um biofilme contendo os microrganismos.

P Qual é a origem mais provável das bactérias que cresceram no catéter?

Figura 21.4 Lesões causadas pelo impetigo. Esta doença é caracterizada por pústulas isoladas que se tornam crostas.

P Quais bactérias estão mais frequentemente associadas ao impetigo?

dos neutrófilos para o sítio de infecção, e caso a bactéria encontre células fagocíticas, ela geralmente produz toxinas que destroem essas células. A bactéria é resistente à opsonização (ver p. 450), mas, se isso falhar, ela pode sobreviver bem dentro do fagossomo. Outras proteínas que ela secreta são capazes de neutralizar a ação das defensinas, os peptídeos antimicrobianos da pele, e sua parede celular é resistente à lisozima (ver p. 83). A bactéria, algumas vezes, apresenta-se ao sistema imune como um superantígeno (ver p. 427), mas com frequência é capaz de evadir inteiramente do sistema imune adaptativo. Todos os seres humanos têm anticorpos contra o *S. aureus*, contudo eles não são capazes de impedir de forma efetiva o desenvolvimento de infecções recorrentes. Linhagens de *S. aureus* resistentes a antibióticos emergiram nos hospitais e na comunidade (Ver quadro Foco clínico, p. 411, bem como a discussão sobre MRSA, p. 558.)

Como esse organismo está tão comumente associado às passagens nasais humanas, ele é frequentemente transportado desse local para a pele, onde pode penetrar no corpo através de aberturas cutâneas naturais, como o folículo piloso (ver Figura 21.1). Essas infecções, chamadas de **foliculites**, frequentemente se manifestam sob a forma de espinhas. O folículo infectado de um cílio é denominado **hordéolo** (**terçol**). Uma infecção do folículo piloso mais grave é o **furúnculo**, o qual é um tipo de **abscesso**, região localizada de pus, circundada por tecido inflamado. Os antibióticos não penetram bem nos abscessos, tornando a infecção de difícil tratamento. A drenagem de pus desses abscessos com frequência é um passo preliminar para um tratamento de sucesso.

Quando o organismo falha em isolar o furúnculo, o tecido adjacente pode ser progressivamente invadido. O dano extensivo resultante é chamado de **carbúnculo**, inflamação tecidual endurecida e profunda sob a pele. Nesse estágio da infecção, o paciente normalmente apresenta sintomas de doença generalizada, como febre.

Os estafilococos são os organismos mais importantes associados ao **impetigo**. Essa é uma infecção de pele altamente infecciosa que afeta principalmente crianças de 2 a 5 anos, entre as quais se dissemina por contato direto. O *Streptococcus pyogenes*, patógeno que discutiremos em breve, também pode causar o impetigo, embora com menos frequência. Muitas vezes, tanto *S. aureus* como *S. pyogenes* estão envolvidos. O *impetigo não bolhoso* (ver bolha na Figura 21.2b) é a forma mais comum da doença. O patógeno normalmente entra na pele através de pequenas rupturas ou ferimentos. A infecção também pode se espalhar para áreas adjacentes – processo denominado *autoinoculação*. Os sintomas resultam da resposta do hospedeiro à infecção. Por fim, as lesões rompem-se e formam crostas de coloração clara, como mostrado na **Figura 21.4**. Antibióticos tópicos são aplicados em alguns casos, mas as lesões tendem a curar sem tratamento e sem deixar cicatrizes.

O outro tipo de impetigo, o *impetigo bolhoso*, é causado por uma toxina estafilocócica e é uma forma localizada da **síndrome da pele escaldada** estafilocócica**.** Na verdade, existem dois sorotipos da toxina; a toxina A, que permanece localizada e causa o impetigo bolhoso, e a toxina B, que circula para sítios distantes e causa a síndrome da pele escaldada, como mostrado na **Figura 21.5**. Ambas as toxinas provocam uma separação das camadas cutâneas, ou *esfoliação*. Surtos de impetigo bolhoso são um problema frequente em berçários de hospitais, onde a condição é conhecida como **pênfigo neonatal**, ou *impetigo do recém-nascido*. (Ver discussão sobre hexaclorofeno, no Capítulo 7, p. 188)

A síndrome da pele escaldada também é característica dos estágios mais tardios da **síndrome do choque tóxico** (**SCT**). Nessa condição potencialmente fatal, febre, vômitos e erupções semelhantes a queimaduras solares são seguidos de choque e, às vezes, falência de órgãos, em especial os rins. A SCT tornou-se conhecida devido à associação entre o crescimento estafilocócico e o uso de um novo tipo de tampão vaginal altamente absorvente. Essa correlação é especialmente alta se o tampão permanece no lugar por um tempo muito longo. Um nova toxina estafilocócica,

Figura 21.5 Lesões da síndrome da pele escaldada. Alguns estafilococos produzem uma toxina que provoca a descamação da pele em camadas, como na perna deste sujeito. É particularmente provável de ocorrer em crianças com menos de 2 anos.

P Qual é o nome da toxina que produz esta síndrome?

https://livros-pdf-ciencias-exatas.blogspot.com.br/

DOENÇAS EM FOCO 21.1

Erupções maculares

Diagnóstico diferencial é o processo de identificação de uma doença a partir de uma lista de possíveis doenças que se encaixam no painel de informações derivado do exame do paciente. Um diagnóstico diferencial é importante para que se inicie o tratamento e para os testes laboratoriais. Por exemplo, um menino de 4 anos apresentando histórico de tosse, conjuntivite e febre (38,3°C) agora apresenta uma erupção macular que iniciou na face e no pescoço e, em seguida, espalhou-se para o resto do corpo. Utilize a tabela abaixo para identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.

Doença	Patógeno	Porta de entrada	Sintomas	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇAS VIRAIS Normalmente diagnosticadas por sinais e sintomas clínicos, podendo ser confirmadas por sorologia ou PCR					
Sarampo	Vírus do sarampo	Trato respiratório	As máculas avermelhadas aparecem inicialmente na face e se disseminam para o tronco e extremidades	Aerossol	Sem tratamento; proteção via pré-exposição ou vacinação
Rubéola (sarampo alemão)	Vírus da rubéola	Trato respiratório	Doença branda com erupção macular que se assemelha ao sarampo, mas menos extensa, que desaparece em 3 dias, ou menos	Aerossol	Sem tratamento; proteção via pré-exposição ou vacinação
Quinta doença (eritema infeccioso)	Parvovírus humano B19	Trato respiratório	Doença branda que se apresenta como erupção macular facial	Aerossol	Nenhum
Roséola	Herpes-vírus humano 6 Herpes-vírus humano 7	Trato respiratório	Febre alta, seguida de erupção macular no corpo.	Aerossol	Nenhum
Doença da mão-pé-boca	Enterovírus	Boca	Erupção plana ou elevada	Aerossol; contato direto	Nenhum
DOENÇAS FÚNGICAS Confirmadas por coloração de Gram ou raspados de pele					
Candidíase	*Candida albicans*	Pele e membranas mucosas	Erupção macular	Contato direto; infecção endógena	Miconazol, clotrimazol (uso tópico)

chamada de *toxina da síndrome do choque tóxico 1* (*TSCT-1*), é produzida no local do crescimento bacteriano e se espalha pela corrente sanguínea. Acredita-se que os sintomas sejam o resultado das propriedades superantigênicas da toxina. (Ver discussão sobre tempestades de citocinas, no Capítulo 17.)

Hoje, apenas uma minoria dos casos de SCT está associada à menstruação. A SCT não menstrual ocorre por infecções estafilocócicas que se seguem a cirurgias nasais, nas quais bandagens absorventes são utilizadas, após as incisões cirúrgicas, e em mulheres que acabaram de dar à luz.

Infecções de pele por estreptococos

Os estreptococos são bactérias gram-positivas e esféricas. Diferentemente dos estafilococos, as células estreptocócicas normalmente crescem em cadeias (ver Figura 11.23, p. 310). Antes da divisão, um coco individual alonga-se no eixo da cadeia, e a célula, então, divide-se (ver Figura 4.1a, p. 74). Os estreptococos causam um amplo espectro de condições clínicas, além daquelas abordadas neste capítulo, incluindo meningite, pneumonia, dor de garganta, otite média, endocardite, febre puerperal e mesmo cáries dentárias.

À medida que os estreptococos crescem, eles secretam toxinas e enzimas, fatores de virulência que variam de acordo com cada espécie de estreptococos. Entre essas toxinas, destacam-se as *hemolisinas*, que são capazes de lisar hemácias. Dependendo do tipo de hemolisina que produzem, os estreptococos podem ser categorizados como alfa-hemolíticos, beta-hemolíticos ou gama-hemolíticos (hoje chamados de não hemolíticos) (ver Figura 6.9,

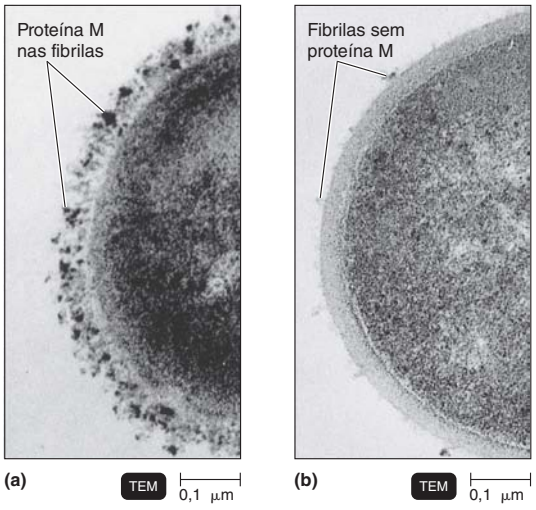


Figura 21.6 A proteína M dos estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. (a) Parte de uma célula que carreia a proteína M em uma camada difusa de fibrilas de superfície. **(b)** Parte de uma célula que não tem a proteína M.

P A proteína M apresenta maior probabilidade de ser antigênica do que uma cápsula polissacarídica?

p. 161). As hemolisinas podem lisar não somente as hemácias, mas quase todos os tipos de célula. Não se sabe, no entanto, qual o papel dessas enzimas na patogenicidade estreptocócica.

Os estreptococos beta-hemolíticos frequentemente são associados a doenças humanas. Esse grupo pode ser subdividido em grupos sorológicos, designados de A a T, de acordo com os carboidratos antigênicos de suas paredes celulares. Os **estreptococos do grupo A** (**GAS**, de *group A streptococci*), que são sinônimos da espécie *Streptococcus pyogenes*, são os estreptococos beta-hemolíticos mais importantes. Eles estão entre os patógenos humanos mais comuns e são responsáveis por uma gama de doenças humanas – algumas fatais. Esses estreptococos também produzem certas enzimas, denominadas *estreptolisinas*, que lisam hemácias e são tóxicas para neutrófilos. Esse grupo de patógenos é dividido em 80 tipos imunológicos, de acordo com as propriedades antigênicas da proteína M encontrada em algumas linhagens (**Figura 21.6**). Essa proteína está localizada na parte externa da parede celular, em uma camada difusa de fibrilas. A proteína M evita a ativação do complemento e permite ao micróbio evitar a fagocitose e a morte por ação dos neutrófilos (ver p. 449). Ela também parece auxiliar a bactéria a se aderir e colonizar as membranas mucosas. Outro fator de virulência dos GAS é sua cápsula de ácido hialurônico. Linhagens excepcionalmente virulentas apresentam uma aparência mucoide em placas de ágar-sangue, pois são fortemente encapsuladas e ricas em proteína M. O ácido hialurônico é fracamente imunogênico (assemelha-se ao tecido conectivo humano) e poucos anticorpos contra a cápsula são produzidos.

As substâncias produzidas pelo GAS promovem a rápida dispersão da infecção através dos tecidos e pelo pus liquefeito. Entre elas estão as *estreptoquinases* (enzimas que dissolvem coágulos sanguíneos), a *hialuronidase* (enzima que degrada o ácido hialurônico dos tecidos conectivos, que serve para manter as células unidas) e as *desoxirribonucleases* (enzimas que degradam o DNA).

Figura 21.7 Lesões de erisipela, causada por toxinas produzidas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A.

P Qual é o nome da toxina que produz a vermelhidão na pele? (Dica: ver Capítulo 15.)

Infecções de pele causadas por estreptococos geralmente são localizadas, porém, se as bactérias atingirem tecidos mais profundos, elas podem ser altamente destrutivas.

Quando o *S. pyogenes* infecta a camada dérmica da pele, ele causa uma doença grave chamada de **erisipela**. Nessa doença, a pele apresenta erupções, formadas por manchas avermelhadas e de bordas elevadas (**Figura 21.7**). A doença pode progredir e causar a destruição de tecidos locais ou mesmo atingir a corrente sanguínea, causando sepse (p. 639). A infecção, em geral, inicia na face e frequentemente é precedida por uma dor de garganta estreptocócica. Febre alta é comum. Felizmente, o *S. pyogenes* continua sensível aos antibióticos β-lactâmicos, sobretudo à cefalosporina.

Cerca de 15 mil casos de infecções invasivas causadas por estreptococos do grupo A, a "bactéria comedora de carne", acontecem todos os anos nos Estados Unidos. A infecção pode se iniciar por pequenas rupturas na pele, e os sintomas precoces com frequência são ignorados, o que atrasa o diagnóstico e o tratamento, gerando sérias consequências. Uma vez estabelecida, a **fasceíte necrosante** (**Figura 21.8**) pode destruir um tecido tão rapidamente quanto um cirurgião pode removê-lo, e as taxas de mortalidade decorrentes da toxicidade sistêmica podem exceder

Figura 21.8 Fasceíte necrosante causada por estreptococos do grupo A. O dano extenso à fáscia (lâmina de tecido conectivo ligada aos músculos) pode exigir cirurgia reconstrutiva ou até mesmo amputação dos membros.

P Qual é o nome da principal toxina que permite a invasão tecidual pelo patógeno?

DOENÇAS EM FOCO 21.2

Erupções vesiculares e pustulares

Um menino de 8 anos apresenta uma erupção que consiste em lesões vesiculares em seu pescoço e na região do estômago, que já somam 5 dias de duração. No período de 5 dias, 73 estudantes em sua escola primária manifestaram sintomas que correspondem à definição de caso para esta doença. Utilize a tabela abaixo para apresentar um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam estar causando esses sintomas.

Doença	Patógeno	Porta de entrada	Sintomas	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇA BACTERIANA Normalmente diagnosticadas por cultivo da bactéria					
Impetigo	*Staphylococcus aureus*	Pele	Vesículas na pele	Contato direto; fômites	Antibióticos tópicos
DOENÇAS VIRAIS. Normalmente diagnosticadas por sinais e sintomas clínicos, podendo ser confirmadas por sorologia ou PCR					
Varíola	Vírus da varíola	Trato respiratório	Pústulas na pele que podem ser quase confluentes	Aerossol	Nenhum
Varíola símia (*Monkeypox*)	Vírus da varíola símia (*Monkeypox*)	Trato respiratório	Pústulas, similares às da varíola	Contato direto com pequenos mamíferos infectados ou aerossóis produzidos por eles	Nenhum
Varicela (catapora)	Vírus Varicela-zóster	Trato respiratório	Vesículas na maioria dos casos restritos a face, garganta e torso	Aerossol	Aciclovir para pacientes imuno comprometidos; vacina pré-exposição
Herpes-zóster ("cobreiro")	Vírus Varicela-zóster	Infecção endógena dos nervos periféricos*	Vesículas, geralmente distribuídas em apenas um lado da cintura, face, escalpo ou peito	Recorrência de infecção por varicela latente	Aciclovir; vacinação preventiva
Herpes simples	Vírus *Herpes simplex* 1	Pele e membranas mucosas	Vesículas ao redor da boca; pode também afetar outras áreas da pele e membranas mucosas	Infecção primária por contato direto; recorrência da infecção latente	Aciclovir

*Infecções endógenas são aquelas causadas por microrganismos que fazem parte da microbiota do hospedeiro.

40%. Os estreptococos são considerados os agentes causadores mais comuns dessa doença, embora outras bactérias possam causar condições semelhantes. Um fator importante é uma exotoxina produzida por determinados tipos de proteína M estreptocócicas, a *exotoxina A*, que atua como superantígeno, estimulando o sistema imune a contribuir para a extensão dos danos. Antibióticos de amplo espectro costumam ser prescritos pela possibilidade de múltiplos patógenos bacterianos estarem presentes.

Muitas vezes, a fasceíte necrosante está associada à **síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCT estreptocócico)**, que se assemelha à SCT estafilocócico, descrita anteriormente neste capítulo. Nos casos de SCT estreptocócico, uma erupção apresenta uma menor probabilidade de estar presente, no entanto a bacteremia é mais provável de ocorrer. Proteínas M liberadas das superfícies desses estreptococos formam complexos com o fibrinogênio, que se liga aos neutrófilos. Isso provoca a ativação dos neutrófilos e induz a liberação de enzimas nocivas, com subsequente choque e danos ao órgão afetado. A taxa de mortalidade é muito maior do que a apresentada pela SCT estafilocócico – foram relatadas taxas de até 80%.

Infecções por pseudomonas

As pseudomonas são bacilos gram-negativos, aeróbios, amplamente distribuídos no solo e em fontes de água. Capazes de sobreviver em qualquer ambiente úmido, elas podem crescer em resíduos de matéria orgânica incomuns, como filmes de sabão ou adesivos selantes, utilizados em muitos recipientes de produtos. São resistentes a muitos antibióticos e desinfetantes. A espécie mais proeminente do grupo é a *Pseudomonas aeruginosa*, considerada um modelo de patógeno oportunista.

As pseudomonas frequentemente causam surtos de **dermatite por *Pseudomonas***. Trata-se de uma erupção autolimita-

DOENÇAS EM FOCO 21.3

Manchas avermelhadas e condições semelhantes a espinhas

Um bebê de 11 meses de idade é levado a uma clínica apresentando um histórico de erupção avermelhada e pruriginosa sob os seus braços, que já durava uma semana. O bebê parecia mais incomodado à noite e não apresentava febre. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam estar causando estes sintomas.

Doença	Patógeno	Porta de entrada	Sintomas	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS Normalmente diagnosticadas por cultivo da bactéria					
Foliculite	*Staphylococcus aureus*	Folículo piloso	Infecção do folículo piloso	Contato direto; fômites; infecção endógena*	Drenagem de pus; antibióticos tópicos
Síndrome do choque tóxico	*Staphylococcus aureus*	Incisões cirúrgicas	Febre, erupção e choque	Infecção endógena*	Antibióticos, dependendo do perfil de sensibilidade (antibiograma)
Fasceíte necrosante	*Streptococcus pyogenes*	Abrasões na pele	Destruição extensa de tecidos moles	Contato direto	Remoção cirúrgica do tecido; antibióticos de amplo espectro
Erisipela	*Streptococcus pyogenes*	Pele e membranas mucosas	Manchas avermelhadas na pele; frequentemente apresentando febre alta	Infecção endógena*	Cefalosporina
Dermatite por *Pseudomonas*	*Pseudomonas aeruginosa*	Abrasões na pele	Erupção superficial	Água de piscinas e similares; banheiras	Geralmente autolimitante
Otite externa	*Pseudomonas aeruginosa*	Orelha	Infecção superficial do canal auditivo externo	Água de piscinas e similares	Fluoroquinolonas
Acne	*Propionibacterium acnes*	Ductos sebáceos	Lesões inflamatórias originadas do acúmulo de sebo e que rompem um folículo piloso	Contato direto	Peróxido de benzoíla, isotretinoína, ácido azeláico
Úlcera de Buruli	*Mycobacterium ulcerans*	Pele	Edema ou endurecimento localizado do tecido que progride para uma úlcera profunda	Água contaminada	Fármacos antimicobacterianos
DOENÇA VIRAl Normalmente diagnosticada por sinais e sintomas clínicos					
Verrugas	*Papillomavirus*	Pele	Projeção córnea da pele, formada pela proliferação de células	Contato direto	Remoção por crioterapia com nitrogênio líquido, eletrodissecação, ácidos, *lasers*
DOENÇAS FÚNGICAS O diagnóstico é confirmado por exame microscópico					
Micose (tinha)	*Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton*	Pele	Lesões de pele de aparência bastante variada; no escalpo, pode causar perda local de pelos	Contato direto; fômites	Griseofulvina (oral); miconazol, clotrimazol (tópicos)
Esporotricose	*Sporothrix schenkii*	Abrasões na pele	Úlceras no local da infecção que se espalham pelos vasos linfáticos adjacentes	Solo	Solução de iodeto de potássio (oral)
INFESTAÇÕES PARASITÁRIAS O diagnóstico é confirmado por exame microscópico do parasito					
Sarna	*Sarcoptes scabiei* (ácaro)	Pele	Pápulas e prurido	Contato direto	Hexacloreto de gama benzeno, permetrina (tópicos)
Pediculose (piolho)	*Pediculus humanus capitis*	Pele	Prurido	Principalmente por contato direto; possíveis fômites, como roupas de cama e pentes	Preparações inseticidas tópicas

*Infecções endógenas são aquelas causadas por microrganismos que fazem parte da microbiota do hospedeiro.

FOCO CLÍNICO

Infecções no ginásio

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os epidemiologistas se perguntam quando tentam rastrear a fonte de um surto. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. Jason F., 21 anos, jogador de futebol americano universitário, visitou o centro médico da universidade apresentando uma região avermelhada de 11 cm × 5 cm em sua coxa direita. O local estava inchado, quente e sensível ao toque. Sua temperatura corporal estava normal. Ele foi medicado com trimetoprim-sulfametoxazol.

   Qual é o provável diagnóstico de Jason?

2. Jason provavelmente apresenta alguma forma de infecção bacteriana cutânea, para a qual foram prescritos antibióticos. Após 2 dias, Jason retorna ao centro médico e relata uma piora dos sintomas locais. O exame revelou uma área ainda maior de vermelhidão.

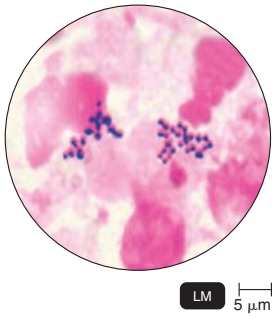


Figura A

Figura B

Ele é diagnosticado com celulite. A pústula foi, então, aberta e drenada.

O que você precisa fazer agora?

3. O pus é enviado ao laboratório para uma coloração de Gram e para um teste da coagulase em cultura. Os resultados da coloração de Gram e do teste da coagulase são mostrados na **Figura A** e **Figura B**, respectivamente.

   Qual é a causa da infecção?

4. A presença de cocos gram-positivos coagulase-positivos indicam que o microrganismo causador da infecção seja *Staphylococcus aureus*. A bactéria é enviada ao laboratório para a realização de um teste de sensibilidade a antibióticos.

   Por que o teste de sensibilidade é necessário?

5. O teste de sensibilidade é necessário para a identificação do antibiótico que será mais efetivo na eliminação da bactéria. Os resultados são mostrados na **Figura C**. (P, penicilina; M, meticilina; E, eritromicina; V, vancomicina; X, trimetoprim-sulfametoxazol.)

   Qual tratamento é o mais apropriado?

6. Com base no teste de sensibilidade, o tratamento mais apropriado consiste na administração de vancomicina. Em um período de 3 meses, 10 membros do time de futebol americano da universidade e também da equipe de esgrima visitaram o centro médico apresentando celulite. Sete foram hospitalizados; um recebeu debridamento cirúrgico da lesão e enxertos de pele.

   Qual é a origem mais provável do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA, de *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)?

Embora a investigação relatada neste artigo não tenha determinado de forma definitiva as raízes da transmissão de

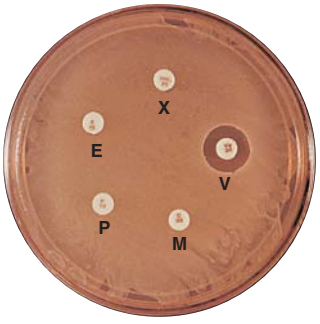


Figura C

MRSA, três fatores podem ter contribuído para a transmissão nesse surto. Primeiro, a ocorrência de abrasões e outros traumas da pele, que facilitam a entrada de patógenos, é comum em alguns esportes. Segundo, alguns esportes envolvem contato físico frequente entre os atletas. O *S. aureus* e outros membros da microbiota da pele podem ser facilmente transmissíveis de pessoa a pessoa por contato direto. Terceiro, a utilização conjunta de equipamentos ou outros itens pessoais que não são lavados entre cada utilização poderia ser um veículo para a transmissão de *S. aureus*. Investigações sobre surtos de MRSA entre atletas profissionais demonstraram que todas as infecções se manifestaram em locais de abrasões na pele, decorrentes do deslizamento em gramados, e rapidamente progrediram para grandes abscessos, que precisaram de drenagem cirúrgica. Os MRSAs foram isolados de banheiras de hidromassagem, géis diversos e do esfregaço nasal de 35 dos 84 jogadores e membros de comissão testados. O CDC recomenda a limpeza dos vestiários e dos equipamentos compartilhados entre os atletas com produtos à base de detergentes, a fim de prevenir as infecções por MRSA.

Fonte: adaptado de *MMWR* 58(3):52–55, atualizado em 2013.

da, com duração de cerca de duas semanas, geralmente associada ao uso de piscinas, saunas e banheiras. Quando muitas pessoas utilizam esses locais, a alcalinidade do meio aumenta, e o cloro fica menos efetivo; ao mesmo tempo, a concentração de nutrientes dissolvidos aumenta, o que dá suporte ao crescimento de *Pseudomonas*. A água quente faz os folículos pilosos se abrirem ainda mais, facilitando a entrada dessas bactérias. Nadadores que participam de competições frequentemente sofrem de **otite externa**, ou "*ouvido de nadador*", dolorosa infecção do canal auditivo externo que leva ao tímpano, normalmente causada por pseudomonas.

P. aeruginosa produz uma endotoxina, além de diversas exotoxinas que são responsáveis por grande parte de sua patogenicidade. *P. aeruginosa* geralmente cresce em biofilmes densos, que

contribuem para a sua frequente identificação como uma causa de infecções associadas aos cuidados de saúde de catéteres ou dispositivos médicos. Essa bactéria também é um sério patógeno oportunista para pacientes com fibrose cística pulmonar de origem genética, e a formação de biofilmes é determinante nessa condição.

A *P. aeruginosa* também é um patógeno oportunista importante e comum em pacientes com queimaduras, particularmente para aqueles com queimaduras de segundo e terceiro graus. A infecção pode produzir um pus azul-esverdeado, cuja coloração é causada pelo pigmento bacteriano **piocianina**. Também gera preocupação para os profissionais que trabalham em hospitais a facilidade com que *P. aeruginosa* se multiplica em vasos de flores, água de lavagem dos pisos e mesmo em desinfetantes diluídos.

A resistência relativa aos antibióticos que caracteriza as pseudomonas ainda representa um problema. Entretanto, nos últimos anos, vários antibióticos têm sido desenvolvidos, e a quimioterapia para tratar essas infecções já não é tão restrita como antigamente. As quinolonas e os novos antibióticos β-lactâmicos específicos para *Pseudomonas* costumam ser os fármacos de escolha. A sulfadiazina de prata é bastante útil no tratamento de queimaduras infectadas por *P. aeruginosa*.

Úlcera de Buruli

A **úlcera de Buruli**, assim denominada em homenagem a uma região recentemente rebatizada de Uganda, na África, é uma doença emergente encontrada principalmente na África Ocidental e Central. Embora seja disseminada na África tropical, ela foi descrita precisamente pela primeira vez na Austrália, em 1948, e desde então tem sido relatada em regiões tropicais e temperadas localizadas em todo o mundo – incluindo México e áreas da América do Sul. A doença é causada pela bactéria *Mycobacterium ulcerans*, a qual é similar à micobactéria que causa a tuberculose e a hanseníase. Quando o patógeno é introduzido na pele, ele causa uma doença de progresso lento, que apresenta poucos sinais ou sintomas precoces graves. Contudo, o resultado é a formação de uma úlcera profunda que, com frequência, torna-se seriamente prejudicial. Quando não tratada, a infecção pode se tornar extensa, a ponto de requerer cirurgia plástica ou amputação do membro. O dano tecidual é atribuído à produção de uma toxina, a *micolactona*. Epidemiologicamente, a infecção está associada ao contato com águas paradas ou provenientes de pântanos. O patógeno provavelmente penetra no organismo através de uma ruptura na pele, como um pequeno corte ou picada de inseto.

A incidência da úlcera de Buruli tem aumentado e atualmente excede a incidência da hanseníase e, em algumas áreas, até mesmo da tuberculose. A Organização Mundial da Saúde recentemente classificou a doença como um risco global à saúde pública.

O diagnóstico da úlcera de Buruli é realizado principalmente pela aparência da úlcera, embora a conscientização pública seja maior em áreas endêmicas, e o tratamento baseia-se em fármacos antimicobacterianos, como as combinações estreptomicina-rifampicina.

Acne

A **acne** provavelmente é a doença de pele mais comum em seres humanos, afetando cerca de 17 milhões de pessoas nos Estados Unidos. Mais de 85% dos adolescentes apresentam esse problema em algum grau. A acne pode ser classificada pelo tipo de lesão em três categorias: acne comedonal, acne inflamatória e acne cística nodular, as quais requerem diferentes tratamentos.

Normalmente, células da pele que descamam dentro de um folículo piloso podem ser eliminadas do corpo. Entretanto, a acne desenvolve-se quando um número de células maior do que o normal se descama e se combina com o sebo, gerando uma mistura que entope o folículo. À medida que o sebo se acumula, formam-se pontos brancos (comedos); se o bloqueio se projeta através da pele, forma-se um ponto negro (comedão). A coloração escura dos pontos negros não é causada por sujeira, mas pela oxidação de lipídeos, entre outras causas. Agentes tópicos não afetam a formação do sebo, que é a causa primária da acne e depende da presença de hormônios, como estrogênios ou androgênios. A dieta não tem nenhum efeito conhecido sobre a produção de sebo, mas a gravidez, alguns métodos contraceptivos hormonais e as alterações hormonais decorrentes da idade podem reduzir a formação de sebo e influenciar a acne.

A **acne comedonal** (**leve**), em geral, é tratada com agentes tópicos, como ácido azelaico (Azelex), preparações de ácido salicílico ou retinoides (que são derivados da vitamina A, como a tretinoína, o tazaroteno [Tazorac] ou o adapaleno [Differin]). Esses agentes tópicos não afetam a produção de sebo.

A **acne inflamatória** (**moderada**) origina-se da ação bacteriana, principalmente da bactéria *Propionibacterium acnes,* difteroide anaeróbio comumente encontrado na pele. O *P. acnes* tem necessidade nutricional pelo glicerol presente no sebo; ao metabolizar o sebo, os ácidos graxos livres gerados causam uma resposta inflamatória. Os neutrófilos que secretam enzimas que danificam a parede do folículo piloso são atraídos para o local. A inflamação resultante leva ao surgimento de pústulas e pápulas. Nesse estágio, a terapia é focada na prevenção da produção de sebo (agentes tópicos não são eficientes nesse caso).

A acne inflamatória também pode ser tratada com antibióticos que afetam o *P. acnes*. Os tratamentos sem receita, comuns para acne, que contêm peróxido de benzoíla, normalmente são efetivos contra algumas bactérias, em especial o *P. acnes*. Além disso, o fármaco causa o ressecamento da pele, o que auxilia na liberação dos

Caso clínico

As semelhanças entre as erupções dos irmãos levam Molly a reavaliar seus registros, a fim de obter informações mais detalhadas sobre as crianças que estiveram em seu consultório com erupções similares.

Após uma conversa com os pais das crianças, Molly descobre que todas as cinco estiveram na mesma piscina pública nas últimas 72 horas. A enfermeira notifica o departamento de saúde, que entra em contato com a única clínica médica que existe nesta pequena cidade além da de Molly e obtém uma lista de casos similares. Nesses casos, os pacientes apresentaram erupções no tórax e no abdome (90%), nas nádegas (67%), nos braços (71%), pernas (86%) e também nas mãos, nos pés, na cabeça e no pescoço.

Quais patógenos podem causar erupções pruriginosas semelhantes a espinhas?

581 589 595 597 603

Figura 21.9 **Acne severa.**

P A isotretinoína frequentemente promove uma melhora significativa dos casos de acne severa, mas quais precauções devem ser observadas?

folículos entupidos. O peróxido de benzoíla também está disponível na forma de géis e em produtos combinados com antibióticos, como a clindamicina (BenzaClin) e a eritromicina (Benzamicina). Um tratamento relativamente novo que se encontra disponível sob prescrição médica, o Epiduo, é um gel tópico que contém uma combinação de adapaleno e peróxido de benzoíla.

Alternativas aos tratamentos químicos têm sido aprovadas pelos órgãos reguladores norte-americanos (FDA, U.S. Food and Drug Administration) para o tratamento de casos de acne leve a moderada. O sistema Clear Light, que se baseia na exposição da pele a uma luz azul de alta intensidade (405-420 nm), e o tratamento Smoothbeam, que utiliza raios laser, penetram na superfície da pele para acelerar a cicatrização e prevenir a formação de espinhas. Também foi aprovado recentemente um aparelho portátil, denominado ThermoClear, que libera um pequeno pulso de calor nas lesões.

Alguns pacientes com acne progridem para uma forma chamada de **acne cística nodular** (**severa**). A acne cística nodular é caracterizada por nódulos ou cistos, os quais são lesões inflamadas preenchidas por pus, localizadas profundamente na pele (**Figura 21.9**). Essas lesões deixam cicatrizes proeminentes na face e no tronco, o que, com frequência, também deixa cicatrizes psicológicas. Um tratamento efetivo para a acne cística é a isotretinoína, que reduz a formação de sebo. Sob o nome comercial de Accutane, a sua distribuição nos Estados Unidos foi descontinuada pelo fabricante. No entanto, a isotretinoína é distribuída fora desse país sob o nome comercial de Roacutan. As pessoas que consideram fazer uso do fármaco devem ser orientadas sobre a sua alta *teratogenicidade*, ou seja, ela pode causar danos graves ao feto em desenvolvimento em uma mulher grávida. Outros efeitos adversos podem incluir doença inflamatória intestinal e colite ulcerativa.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual espécie bacteriana apresenta como fator de virulência a proteína M? **21-3**
- Qual é o nome popular de otite externa? **21-4**

Doenças virais da pele

Muitas doenças virais, embora sistêmicas e transmissíveis por via respiratória ou outras vias, têm seus efeitos mais aparentes na pele. Embora nem sempre sejam muito significativas em adultos, várias destas doenças, como a rubéola, a varicela, a quinta doença e o herpes simples, podem causar danos graves a um feto em desenvolvimento.

Verrugas

As **verrugas**, ou papilomas, geralmente são crescimentos cutâneos benignos causados por vírus. Há muito tempo se sabe que as verrugas podem ser transmissíveis de uma pessoa para outra por contato, até mesmo sexual. No entanto, somente em 1949 os vírus foram identificados nos tecidos de verrugas. Hoje, mais de 50 tipos de *papilomavírus* são conhecidos como a causa de diferentes tipos de verrugas, que frequentemente variam muito em relação à aparência.

Após a infecção, há um período de incubação de várias semanas antes que as verrugas apareçam. Os métodos mais comuns de tratamento médico para as verrugas incluem a aplicação de nitrogênio líquido extremamente frio (crioterapia), dissecação com corrente elétrica (eletrodissecação) ou a utilização de ácidos para queimá-las. Existem evidências de que compostos contendo ácido salicílico são especialmente efetivos. Aplicações tópicas de fármacos prescritos, como podofilox ou imiquimod (Aldara), com frequência são eficientes, sendo que este último estimula a produção de interferons de efeito antiviral. As verrugas que não respondem a nenhum outro tratamento podem ser tratadas com *laser* ou injeções de bleomicina, fármaco antitumoral.

Embora as verrugas não sejam uma forma de câncer, alguns cânceres de pele e cervicais estão associados à infecção por determinados papilomavírus. A incidência de verrugas genitais (ver Capítulo 26) já atingiu proporções epidêmicas.

Varíola (*smallpox*)

Durante a Idade Média, cerca de 80% da população da Europa contraíram **varíola**[1] em algum momento de suas vidas. Aqueles que sobreviviam à infecção adquiriam cicatrizes desfigurantes. A doença, introduzida pelos colonos americanos, foi ainda mais devastadora para os nativos americanos, que não haviam sido expostos previamente e, assim, apresentavam pouca resistência.

A varíola é causada por um vírus do gênero *Orthopoxvirus*, conhecido como *Variola virus*. Existem duas formas básicas da doença: a **varíola maior** (***major***), com taxa de mortalidade de 20% ou superior, e a **varíola menor** (***minor***), com taxa de mortalidade inferior a 1%.

Transmissíveis pela via respiratória, os vírus infectam muitos órgãos internos antes que, eventualmente, alcancem a corrente sanguínea, infectando, então, a pele e causando sintomas mais reconhecíveis. O crescimento do vírus nas camadas da

[1]A origem do nome *varíola* (*smallpox*) supostamente surgiu no final do século XV, na França, onde a sífilis tinha acabado de ser introduzida. Os pacientes com sífilis apresentavam erupções graves na pele, chamadas de *la grosse verole*, ou "grande cicatriz". As erupções eram comparadas a uma doença endêmica da época, que fora, então, denominada *la petite verole*, ou "pequena cicatriz" (*smallpox*). Dessa forma, a doença ficou conhecida como *smallpox*, ou varíola.

Figura 21.10 Lesões de varíola. Em alguns casos graves, as lesões praticamente se unem (tornam-se confluentes).

P Como essas lesões se diferem daquelas causadas pela varicela?

epiderme causa lesões que se tornam pustulares por volta do décimo dia de infecção (**Figura 21.10**).

A varíola foi a primeira doença contra a qual a imunidade foi artificialmente induzida (ver pp. 10 e 487) e a primeira a ser erradicada da população humana. Acredita-se que a última vítima de um caso natural de varíola tenha sido um sujeito que se recuperou da varíola menor na Somália, em 1977. (No entanto, dez meses depois desse caso, houve uma morte causada pela varíola na Inglaterra, a partir de vírus que escaparam de um laboratório de pesquisa em um hospital.) A erradicação da varíola tornou-se possível porque uma vacina efetiva foi desenvolvida e porque não existem reservatórios animais para a infecção. Uma campanha de vacinação mundial foi coordenada pela Organização Mundial da Saúde.

Hoje, apenas dois locais mantêm o vírus da varíola em suas instalações, um nos Estados Unidos, e outro na Rússia. Datas para a destruição desses estoques foram estabelecidas e depois adiadas.

A varíola seria especialmente perigosa se usada como agente de bioterrorismo. A vacinação nos Estados Unidos terminou no início da década de 1970. As pessoas que foram vacinadas antes do término da campanha de vacinação têm uma imunidade contra a doença que está diminuindo ao longo do tempo, embora provavelmente ainda tenham algum tipo de proteção que seria suficiente para, pelo menos, moderar o impacto da doença. Hoje, estoques da vacina contra a varíola estão sendo acumulados por precaução. Nenhum programa geral de vacinação da população está sendo considerado. Entretanto, alguns grupos populacionais específicos, entre eles os militares e os profissionais da saúde, são vacinados em alguns países. Se administrada à população em geral, a vacina poderia causar um número significativo de mortes, especialmente entre indivíduos imunocomprometidos.

As complicações da vacina contra a varíola podem ser tratadas com imunoglobulina para vaccínia, que contém anticorpos contra o vírus. O fármaco antiviral experimental, cidofovir, também pode ser administrado.

Com o desaparecimento da varíola, existe certa preocupação com uma doença semelhante, a **varíola símia** (***monkeypox***). Essa doença surgiu primeiramente em zoológicos, entre macacos oriundos da África e do leste da Ásia. Nesses locais, o vírus é endêmico e circula em pequenos animais. Surtos ocasionais ocorrem em seres humanos vivendo nessas áreas, e um surto envolvendo mais de 50 casos nos Estados Unidos, em 2003, foi atribuído ao contato com cães-da-pradaria adquiridos como animais de estimação. Eles aparentemente foram infectados ao serem mantidos em uma loja de animais onde também havia ratos gigantes de Gâmbia, importados da África ocidental. Os sintomas da varíola símia são muito semelhantes aos da varíola humana e, quando a varíola humana ainda era endêmica, muitos casos foram provavelmente confundidos. A taxa de mortalidade da varíola símia em seres humanos geralmente é de 1 a 10% em adultos africanos, sendo maior ainda entre crianças. No surto dos Estados Unidos não foram relatadas mortes. O *Monkeypox virus*, como o *Variola virus*, é um *Orthopoxvirus*, e a vacinação contra a varíola apresenta um efeito protetor contra o primeiro. O vírus da varíola símia é conhecido por ser transmissível de animais para seres humanos, mas felizmente sua transmissão entre os seres humanos é bastante limitada. A Organização Mundial de Saúde está monitorando surtos recentes para avaliar se a transmissão entre seres humanos está aumentando.

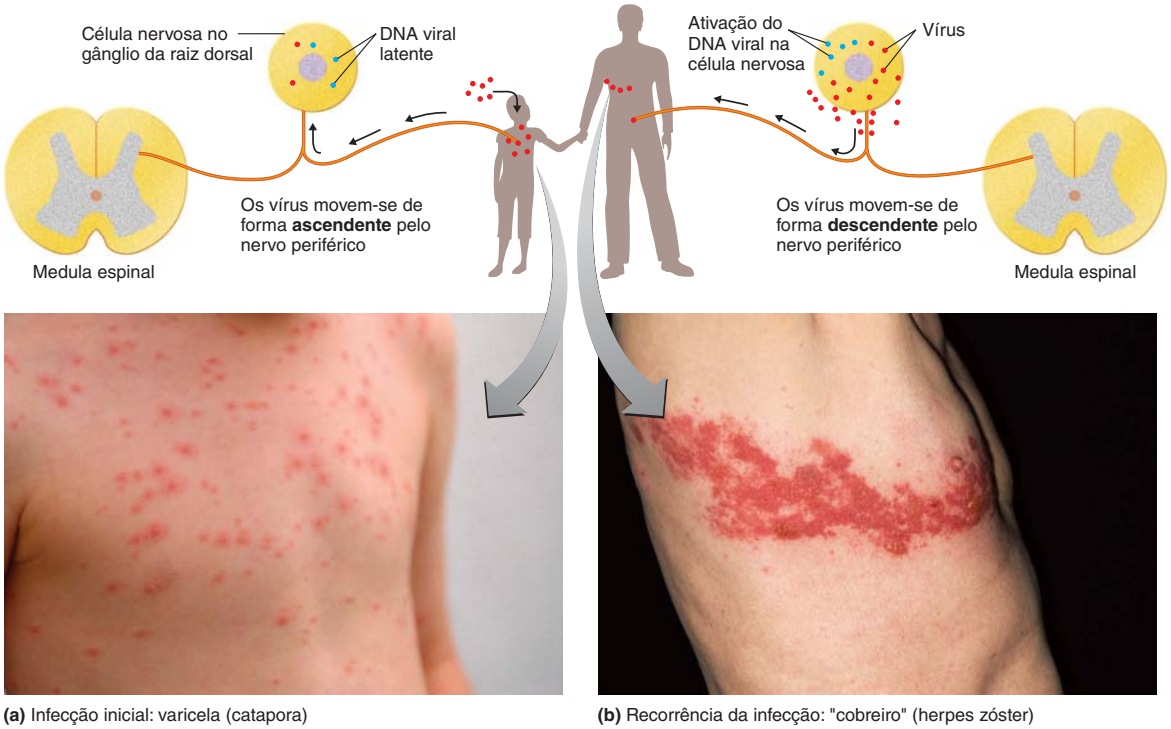
Varicela (catapora) e "cobreiro" (herpes zóster)

A **varicela** (*catapora*) é uma doença relativamente branda quando contraída na infância, o que é o mais comum. A taxa de mortalidade é muito baixa e normalmente está associada a complicações, como encefalites (infecção do cérebro) ou pneumonias. Quase metade das mortes acontece entre adultos.

A varicela (**Figura 21.11a**) é o resultado de uma infecção inicial pelo *herpesvírus varicella-zoster*. (O nome oficial, mas menos utilizado, é *herpesvírus humano 3*; ver Capítulo 13.) A doença é adquirida quando o vírus entra no sistema respiratório, e a infecção se estabelece nas células da pele após cerca de 2 semanas. A pele infectada apresenta lesões vesiculares com duração de 3 a 4 dias. Durante esse período, as lesões enchem-se de pus, rompem-se e formam crostas antes de cicatrizarem. São concentradas principalmente na face, na garganta e nas costas, mas também podem ocorrer no tórax e nos ombros. Se a infecção pelo vírus que causa a varicela acontece durante o início da gestação, podem ocorrer danos graves ao feto em cerca de 2% dos casos.

A **síndrome de Reye** é uma complicação grave ocasional da varicela, gripe (*influenza*) e algumas outras doenças virais. Dias após a infecção inicial ter retrocedido, o paciente vomita persistentemente e exibe sinais de disfunção cerebral, como sonolência extrema ou comportamento combativo, seguidos possivelmente de coma e morte. Em um determinado período, a taxa de mortalidade dos casos relatados se aproximou de 90%, porém essa taxa tem diminuído pela melhoria dos tratamentos, atingindo, hoje, cerca de 30% ou menos, principalmente quando a doença é reconhecida e tratada a tempo. Os sobreviventes podem apresentar dano neurológico, sobretudo se forem muito jovens. A síndrome de Reye afeta quase exclusivamente crianças e adolescentes. O uso de ácido acetilsalicílico para baixar a febre em casos de varicela ou gripe aumenta as chances de desenvolvimento da síndrome de Reye.

Como todos os herpes-vírus, uma das características do vírus varicela-zóster é sua habilidade de permanecer latente dentro do organismo. Após uma infecção primária, o vírus penetra os nervos periféricos e se move para um gânglio nervoso central (grupo de células nervosas localizadas fora do sistema nervoso central), onde persiste na forma de DNA viral. Os anticorpos humorais não entram nas células nervosas e, como os antígenos



(a) Infecção inicial: varicela (catapora)

(b) Recorrência da infecção: "cobreiro" (herpes zóster)

Figura 21.11 Varicela (catapora) e "cobreiro" (herpes zóster). (a) A infecção inicial pelo vírus, normalmente na infância, causa a varicela. As lesões são vesiculares, transformando-se, por fim, em pústulas, que se rompem e formam crostas. O vírus, então, move-se para um gânglio da raiz dorsal, próximo à espinha, onde permanece latente indefinidamente. **(b)** Posteriormente, normalmente na terceira idade, os vírus latentes são reativados, causando o herpes zóster. A reativação pode ser causada por estresse ou enfraquecimento do sistema imune. As lesões de pele são vesiculares.

P A fotografia mostrada na figura (a) ilustra um estágio inicial ou tardio da varicela?

virais não são expressos na superfície dessas células, as células T citotóxicas não são ativadas. Portanto, nenhum dos braços do sistema imune perturba o vírus latente.

Os vírus varicela-zóster latentes localizam-se nos gânglios da raiz dorsal, próximos à espinha. O vírus pode permanecer latente por décadas antes de ser reativado (Figura 21.11b). O catalisador da reativação pode ser o estresse ou simplesmente a diminuição da competência imune relacionada ao envelhecimento. Os vírions produzidos pelo DNA reativado se movem ao longo dos nervos periféricos, em direção aos nervos sensoriais cutâneos, onde causam um novo surto do vírus sob a forma de **cobreiro** (*herpes zóster*).

O herpes zóster é simplesmente uma forma clínica diferente do vírus que causa a varicela – diferente porque o paciente, já tendo tido catapora, apresenta imunidade parcial ao vírus. Crianças expostas a lesões de herpes zóster adquirem varicela. O herpes zóster raramente ocorre em pessoas com menos de 20 anos, e a maior incidência ocorre entre adultos mais velhos. É pouco comum que um paciente apresente herpes zóster mais de uma vez.

No herpes zóster, são observadas vesículas similares àquelas produzidas durante a varicela, porém estas são localizadas em áreas distintas. Em geral, elas estão distribuídas sobre a cintura (o nome da doença em inglês, *shingles*, é derivado da palavra em latim, *cingulum*, que significa cinto ou correia), embora também ocorram lesões faciais e na porção superior do tórax e das costas (ver Figura 21.11b). A infecção segue a distribuição dos nervos sensoriais cutâneos afetados e geralmente é limitada a um dos lados do corpo, uma vez que esses nervos são unilaterais. Ocasionalmente, essas infecções nos nervos podem resultar em dano nervoso, afetando a visão, por exemplo, ou mesmo causando paralisia. Sensação de queimação e dores graves são sintomas frequentes, podendo persistir por meses ou anos, uma condição denominada *neuralgia pós-herpética*.

Os fármacos antivirais aciclovir, valaciclovir e fanciclovir são aprovados para o tratamento do herpes zóster. No caso de pacientes imunossuprimidos, entre os quais a taxa de mortalidade alcança 17%, e naqueles em que há acometimento visual, o tratamento com antivirais é mandatório.

Composta por vírus vivos e atenuados, uma vacina foi licenciada, em 1995. Desde então, os casos da doença têm diminuído sistematicamente. No entanto, existem evidências de que a efetividade da vacina, em torno de 97% no início, diminua com o tempo. A falta de um efeito de reforço resultante da exposição a novos casos de varicela é um fator preponderante para isso. Portanto, a varicela em pessoas previamente vacinadas, chamada de **varicela em vacinados**, está se tornando relativamente comum. Devido ao fato de a vacina ser pelo menos parcialmente eficaz, esses casos são brandos, com o surgimento de erupções que não se parecem muito com a varicela típica. Uma dose de reforço da vacina pode ser necessária para se alcançar o controle completo da doença.

Figura 21.12 Herpes labial, ou bolhas de febre, causada pelo vírus *herpes simplex*. As lesões localizam-se principalmente nas margens da região vermelha dos lábios.

P Por que o herpes labial pode reaparecer, e por que a recorrência é sempre no mesmo local?

Outra preocupação existente é se o enfraquecimento gradual da imunidade conferida pela vacinação na infância gerará uma população de adultos suscetíveis, nos quais a doença tende a ser mais grave. Portanto, a recomendação atual é de que adultos com mais de 60 anos recebam uma nova dose da vacina recentemente aprovada, a *vacina zóster*, mesmo que já tenham tido varicela ou herpes zóster.

Herpes simples

Os vírus *herpes simplex* (HSV, de *herpes simplex virus*) podem ser divididos em dois grupos identificáveis, HSV-1 e HSV-2. O nome *vírus do herpes simples*, usado aqui, é o nome comum ou vernacular. Os nomes oficiais são *herpes-vírus humanos 1* e *2*. O HSV-1 é transmissível principalmente pelas vias orais ou respiratórias, e a infecção normalmente acontece na infância. Estudos sorológicos mostram que 90% da população dos Estados Unidos já foi infectada. Frequentemente, essa infecção é subclínica, contudo muitos casos desenvolvem lesões, conhecidas como **herpes labial** ou **bolhas de febre**. As lesões consistem em vesículas dolorosas, de curta duração, que ocorrem próximas à margem vermelha externa dos lábios (**Figura 21.12**).

O herpes labial, causado por infecções pelos herpes-vírus, é frequentemente confundido com **aftas**. A causa das aftas é desconhecida, contudo a sua ocorrência frequentemente é relacionada ao estresse ou à menstruação. Embora as lesões da afta sejam semelhantes às do herpes labial, as primeiras normalmente surgem em regiões diferentes. As aftas ocorrem como lesões dolorosas em membranas mucosas móveis, como na língua, nas bochechas e na parte interna dos lábios. Elas normalmente curam em alguns dias, mas com frequência são recorrentes.

O HSV-1 normalmente permanece latente no gânglio do nervo trigêmeo, que faz a comunicação entre a face e o sistema nervoso central (**Figura 21.13**). A recorrência pode ser ativada por eventos como exposição excessiva à radiação ultravioleta do sol, problemas emocionais e mudanças hormonais associadas à menstruação.

As infecções pelo HSV-1 podem ser transmissíveis pelo contato de pele entre lutadores, o que justifica o termo **herpes do gladiador** (*herpes gladiatorum*). De fato, uma incidência de até 3% tem sido relatada entre praticantes de lutas grego-romanas nas escolas norte-americanas. Enfermeiros, médicos e dentistas, devido à profissão, são suscetíveis ao **panarício herpético**, infecções dos dedos causadas pelo contato com lesões provocadas pelo HSV-1. Crianças com úlceras herpéticas orais também são mais suscetíveis.

Um vírus bastante similar, o HSV-2, é transmissível principalmente por contato sexual. Ele é o principal agente causador do herpes genital (ver Capítulo 26). O HSV-2 diferencia-se do HSV-1 por sua constituição antigênica e por seus efeitos em culturas celulares. O vírus fica latente no gânglio do nervo sacral, localizado próximo à base da medula espinal, uma localização diferente do HSV-1.

Muito raramente, qualquer um dos dois tipos de vírus do herpes simples pode se alastrar para o cérebro, causando **encefalite herpética**. Nesses casos, as infecções pelo HSV-2 são mais graves, com taxa de mortalidade de até 70% quando não tratadas. Somente 10% dos sobreviventes se recuperam totalmente. Quando administrado imediatamente, o aciclovir frequentemente leva à cura da encefalite. Mesmo assim, a taxa de mortalidade em determinados surtos ainda é de 28%, e somente 38% dos sobreviventes não apresentam danos neurológicos sérios.

Sarampo

O **sarampo** é uma doença viral extremamente contagiosa que se dissemina através da via respiratória. Devido ao fato de que uma pessoa com sarampo é infecciosa antes do aparecimento dos sintomas, a quarentena não é uma medida eficaz de prevenção.

Atualmente, a vacina contra o sarampo, administrada geralmente como parte da vacina tríplice viral (MMR, de *measles, mumps* e *rubella*; respectivamente, sarampo, caxumba e rubéola), praticamente eliminou o sarampo dos Estados Unidos. Desde a introdução da vacina, os casos de sarampo declinaram de estimados 5 milhões de casos anuais para quase nenhum. Assim

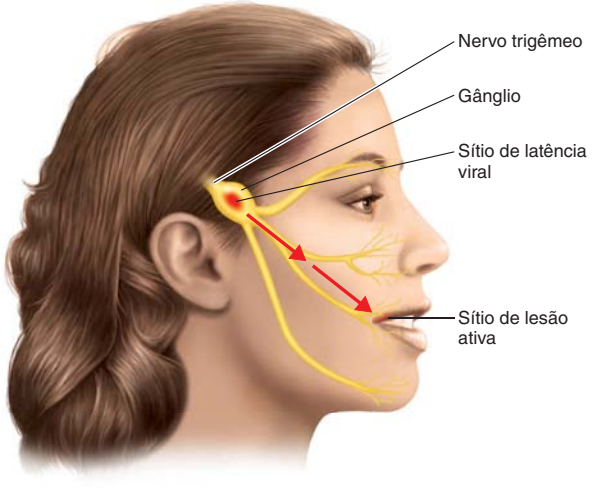


Figura 21.13 Sítio de latência do herpes simples 1 no gânglio do nervo trigêmeo.

P Por que este sistema nervoso é chamado de *trigêmeo*?

Figura 21.14 Erupção de pequenas manchas vermelhas típicas do sarampo. A erupção normalmente se inicia na face e se dissemina para o tronco e as extremidades.

P Por que a erradicação do sarampo é potencialmente possível?

como no caso da varíola, não existe reservatório animal para o sarampo, mas, como o vírus é muito mais infeccioso do que o vírus da varíola, a imunidade coletiva é difícil de ser obtida. Desse modo, o objetivo mundial atual é o controle do sarampo pela vacinação, em vez de pela erradicação. Essa abordagem tem gerado algum sucesso; em comparação aos 873 mil óbitos relatados mundialmente em 1999, ocorreram 158 mil em 2012. A meta é uma redução de 95% nas taxas de mortalidade até 2015. (Ver quadro Foco clínico, no Capítulo 18.)

Embora a vacina tenha uma taxa de efetividade de cerca de 95%, casos de infecção continuam a ocorrer em pessoas que não desenvolvem ou retêm uma boa imunidade. Algumas dessas infecções são causadas pelo contato com pessoas infectadas provenientes de fora dos Estados Unidos.

Um resultado inesperado da vacina contra o sarampo é que muitos casos da doença atualmente ocorrem em crianças com menos de 1 ano de idade. O sarampo é especialmente perigoso para essas crianças, que são mais propensas a apresentarem complicações graves. Antes da introdução da vacina, o sarampo era muito raro nessa idade, pois as crianças eram protegidas por anticorpos maternos gerados pelo contato prévio da mãe com a doença. Infelizmente, os anticorpos maternos produzidos em resposta à vacinação não são tão eficientes em prover proteção como aqueles desenvolvidos em resposta à doença. Como a vacina não é efetiva quando administrada precocemente na infância, a criança não recebe a primeira vacinação antes dos 12 meses de idade. Portanto, a criança fica vulnerável por um período significativo de tempo.

De forma semelhante à varíola e à varicela, a infecção inicia-se no sistema respiratório superior. Após um período de incubação de 10 a 12 dias, sintomas semelhantes a um resfriado se desenvolvem. Em seguida, surge uma erupção macular que se inicia na face e se dissemina para o tórax e para as extremidades (**Figura 21.14**). Lesões na cavidade oral incluem as *manchas de Koplik*, pequenas manchas vermelhas com pontos centrais azul-esbranquiçados, localizadas na mucosa oral oposta aos molares. A presença das manchas de Koplik é um indicador diagnóstico de sarampo. Testes sorológicos realizados poucos dias após o surgimento da erupção podem ser utilizados para se confirmar o diagnóstico. (Ver também Doenças em foco 21.1.)

O sarampo é uma doença extremamente perigosa, principalmente em crianças e pessoas idosas. Com frequência, é complicada por infecções da orelha média ou pneumonias causadas pelo próprio vírus ou por infecções bacterianas secundárias. Casos de encefalite acometem cerca de 1 a cada 1.000 vítimas do sarampo, e os sobreviventes frequentemente costumam apresentar danos cerebrais permanentes. Aproximadamente 1 a cada 3 mil casos é fatal, principalmente em crianças. Uma complicação rara do sarampo (cerca de 1 a cada 1.000.000 casos) é a **panencefalite esclerosante subaguda**. A doença surge de 1 a 10 anos após a recuperação do sarampo e ocorre principalmente em homens. O desenvolvimento de sintomas neurológicos graves resulta em morte dentro de poucos anos.

Rubéola

A **rubéola**, também chamada de *sarampo alemão* (em virtude de ter sido inicialmente descrita por médicos alemães, no século XVIII), é uma doença viral muito mais branda que o sarampo e, frequentemente, ocorre de forma subclínica. Os sintomas comuns incluem erupção macular (constituída de pequenas manchas avermelhadas) e febre branda (**Figura 21.15**). As complicações são raras, sobretudo em crianças, mas encefalites podem ocorrer em cerca de 1 a cada 6 mil casos, principalmente em adultos. O vírus da rubéola (*rubella virus*) é transmissível pela via respiratória e um período de incubação de 2 a 3 semanas é normalmente observado. A recuperação de casos clínicos ou subclínicos parece gerar uma imunidade consistente.

Figura 21.15 O exantema de manchas vermelhas característico da rubéola. As manchas não são elevadas em relação à pele circundante.

P O que é síndrome da rubéola congênita?

A gravidade da rubéola não foi considerada até 1941, quando determinados defeitos congênitos graves foram associados à infecção materna durante o primeiro trimestre (3 meses) da gestação, uma condição chamada de **síndrome da rubéola congênita**. Se uma mulher grávida contrai a doença durante esse período, existem cerca de 35% de chances de que ocorram sérios danos ao feto, incluindo surdez, catarata, defeitos cardíacos, deficiência intelectual e morte. Cerca de 15% dos bebês nascidos com a síndrome da rubéola congênita morrem durante o primeiro ano. A última grande epidemia de rubéola nos Estados Unidos ocorreu durante os anos de 1964 e 1965. Pelo menos 20 mil crianças com deficiências graves nasceram durante essa epidemia.

É importante, portanto, que mulheres não imunizadas contra rubéola e em período fértil sejam identificadas. Em alguns Estados norte-americanos, um teste sorológico para a detecção de imunidade contra a rubéola faz parte dos documentos necessários para a obtenção de uma licença de casamento. Anticorpos séricos podem ser detectados por vários métodos laboratoriais comercialmente disponíveis. Um diagnóstico preciso do estado imunológico de um indivíduo sempre requer a realização desse tipo de teste, uma vez que os históricos isoladamente não constituem dados muito confiáveis.

Além desse monitoramento, uma vacina contra a rubéola foi introduzida em 1969. Estudos de acompanhamento indicam que mais de 90% das pessoas vacinadas ficam protegidas por pelo menos 15 anos. Em razão dessas medidas preventivas, menos de 10 casos anuais de síndrome da rubéola congênita são atualmente relatados.

A vacina não é recomendada para mulheres grávidas. Contudo, em centenas de casos nos quais mulheres foram vacinadas 3 meses antes ou 3 meses após a data presumida da concepção, nenhum caso de defeitos congênitos, desenvolvida a partir da síndrome da rubéola congênita, ocorreu.

Outras erupções virais

Quinta doença (eritema infeccioso) Os pais de crianças pequenas frequentemente ficam perplexos por um diagnóstico de quinta doença, sobre a qual a maioria jamais ouviu falar. O nome deriva de uma lista de doenças que envolvem erupções cutâneas, datada de 1905, e que incluía sarampo, febre escarlatina, rubéola, doença de Filatov Duke (forma branda da febre escarlatina) e a quinta doença da lista. Esta **quinta doença**, ou **eritema infeccioso**, não produz nenhum sintoma em cerca de 20% dos indivíduos infectados pelo vírus (*parvovírus humano B19*, identificado pela primeira vez em 1989). Os sintomas são similares a um caso leve de gripe, mas com a ocorrência distinta de uma erupção facial semelhante à marca deixada por uma bofetada no rosto (aparência de "tapa na cara"), a qual desaparece lentamente. Em adultos não imunizados naturalmente durante a infância, a doença pode causar anemia, episódios de artrite ou, mais raramente, abortos.

Roséola A **roséola** é uma doença branda e muito comum na infância. A criança doente apresenta febre alta por alguns dias, seguida do surgimento de uma erupção que cobre a maior parte do corpo e com duração de 1 ou 2 dias. A recuperação leva à imunidade. Os patógenos causadores são os *herpesvírus humano* 6 e 7 (*HHV-7* e *HHV-6*, de *human herpesviruses*) – sendo este último, o responsável por 5 a 10% dos casos de roséola. Ambos os vírus podem estar presentes na saliva da maioria dos adultos.

Doença da mão-pé-boca Causada por diversos enterovírus, a doença da mão-pé-boca é disseminada pelo contato com muco ou saliva de uma pessoa infectada. Ela ocorre mais comumente entre crianças que frequentam creches, pré-escolas e jardins de infância. Epidemias limitadas podem ocorrer, principalmente durante o verão e o outono. O período de incubação é, em geral, de 3 a 7 dias, com os sintomas iniciais de febre seguidos por dor de garganta. Em seguida, uma erupção (plana ou elevada) surge em áreas como as mãos, pés, boca, língua e porção interna das bochechas. É rara a hospitalização dos pacientes infectados, mas ocasionalmente – quando a doença é causada pelo *Enterovirus* 71 – ela pode ser acompanhada de condições neurológicas, como encefalite, meningite e até mesmo uma paralisia semelhante à poliomielite. Pessoas adultas com o sistema imune normal apresentam menor probabilidade de adquirirem a infecção. Não há tratamento.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como surgiu o curioso nome "quinta doença"? **21-5**

Doenças fúngicas da pele e das unhas

Como mencionado anteriormente, a pele é mais suscetível a microrganismos que podem resistir a uma alta pressão osmótica e baixa umidade. Assim, não surpreende que os fungos causem várias doenças cutâneas. Qualquer infecção fúngica do corpo é chamada de **micose**.

Micoses cutâneas

Os fungos que colonizam os pelos, as unhas e a camada externa (estrato córneo) da epiderme (ver Figura 21.1) são chamados de

Caso clínico

Staphylococcus aureus, herpes-vírus e *Pseudomonas aeruginosa* são causas prováveis de infecções adquiridas na comunidade. Para encontrar um grupo-controle, o departamento de saúde solicita a cada caso que apresente o nome de até dois adultos e duas crianças que estiveram na piscina ao mesmo tempo, mas que não desenvolveram uma erupção. Um pai/responsável foi entrevistado no caso das crianças.

Após todas as entrevistas, 26 casos e 4 indivíduos-controle foram identificados. O departamento de saúde coleta amostras das erupções e realiza uma cultura em ágar nutriente, com incubação de 35°C por 24 horas. O crescimento resultante na placa de Petri é mostrado na fotografia abaixo.

Com base na figura, qual é a bactéria?

(a) Tinha (*Tinea barbae*)

(b) Pé de atleta (*Tinea pedis*)

Figura 21.16 Dermatomicoses.

P As manchas circulares são causadas por um helminto?

dermatófitos; eles crescem na queratina presente nesses locais. Denominadas **dermatomicoses**, estas infecções fúngicas são conhecidas popularmente como *tinhas* ou *micoses*. A **tinha do couro cabeludo** (**tinea capitis**), ou micose do couro cabeludo, é bastante comum entre crianças do ensino fundamental, e a infecção pode resultar em placas sem cabelo. As infecções tendem a se expandir de forma circular, daí o termo em inglês, *ringworm* ("verme circular") (**Figura 21.16a**). A infecção normalmente é transmissível por contato com fômites. Gatos e cães também são frequentemente infectados pelos fungos que causam as tinhas em crianças. A tinha da virilha, ou "coceira de jóquei", é conhecida como ***tinea cruris***, e a micose do pé, ou pé de atleta, é conhecida como ***tinea pedis*** (Figura 21.16b). A umidade dessas áreas favorece as infecções fúngicas. A micose das unhas das mãos ou dos pés é chamada de ***tinea unguium***, ou *onicomicose*.

Três gêneros de fungos estão envolvidos nas micoses cutâneas. *Trichophyton* pode infectar pelos, pele ou unhas; *Microsporum* geralmente infecta apenas os pelos ou a pele *Epidermophyton* afeta apenas a pele e as unhas. Os fármacos tópicos disponíveis para o tratamento das tinhas, sem a necessidade de prescrição médica, incluem o miconazol e o clotrimazol. O pé de atleta normalmente é difícil de curar. Preparações tópicas a partir de alilamina, contendo terbinafina ou naftifina, assim como outra alilamina, a butenavina, são recomendadas e atualmente estão disponíveis sem a necessidade de prescrição. Normalmente, a aplicação por períodos prolongados é necessária. Quando o cabelo está envolvido na infecção, o tratamento tópico não é muito eficiente. Antibiótico oral, a griseofulvina geralmente é utilizada nessas infecções, uma vez que pode se concentrar em tecidos queratinizados, como a pele, pelos ou unhas. Quando as unhas são infectadas, o itraconazol oral e a terbinafina são os fármacos de escolha, contudo o tratamento pode durar semanas e ambos precisam ser utilizados com precaução devido à severidade dos potenciais efeitos adversos.

Micoses subcutâneas

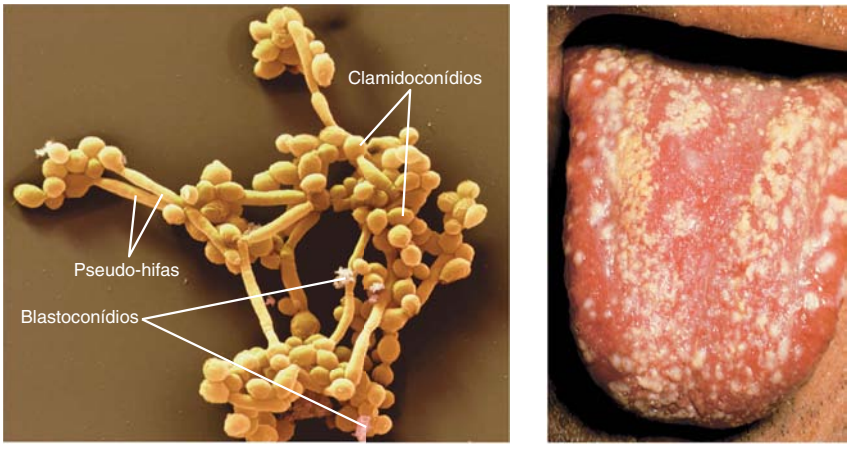
As micoses subcutâneas são mais graves do que as micoses cutâneas. Mesmo quando a pele é rompida, os fungos cutâneos não parecem ser capazes de penetrar através do estrato córneo, talvez porque não consigam obter quantidades suficientes de ferro para o crescimento na epiderme ou na derme. Micoses subcutâneas normalmente são causadas por fungos que habitam o solo, em especial aqueles ricos em vegetação em decomposição, e podem penetrar a pele por pequenas aberturas, como ferimentos, que permitem sua entrada no tecido subcutâneo.

Nos Estados Unidos, a doença mais comum desse tipo é a **esporotricose**, causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenkii*. A maioria dos casos ocorre entre jardineiros ou outras pessoas que trabalham diretamente com o solo. A infecção frequentemente forma uma pequena úlcera nas mãos. O fungo frequentemente invade o sistema linfático na área da infecção e, ali, forma lesões similares. A condição raramente é fatal, e o tratamento efetivo é a ingestão de uma solução diluída de iodeto de potássio, embora o microrganismo não seja afetado *in vitro* mesmo por soluções de iodeto de potássio na concentração de 10%.

Candidíase

A microbiota bacteriana das membranas mucosas do trato urogenital e da boca normalmente suprime o crescimento de fungos, como a *Candida albicans*. Diversas outras espécies de *Candida*, por exemplo, *C. tropicalis* ou *C. krusei*, também podem estar envolvidas. A morfologia desses microrganismos não é sempre leveduriforme, podendo apresentar formações de pseudo-hifas, que são células alongadas semelhantes a hifas. Nessa forma, a *Candida* é resistente à fagocitose, o que pode constituir um fator importante na sua patogenicidade (**Figura 21.17a**). O fungo não é afetado por fármacos antibacterianos; por isso, algumas vezes ele é capaz de crescer excessivamente sobre o tecido mucoso quando os antibióticos suprimem a microbiota bacteriana normal. Mudanças no pH normal das mucosas também podem gerar efeito similar. Esse crescimento excessivo de *C. albicans* gera uma infecção, chamada de **candidíase**. Recém-nascidos, cuja microbiota normal ainda não se estabeleceu, frequentemente apresentam um crescimento excessivo do fungo, que forma uma camada esbranquiçada na cavidade oral, chamada de **candidíase oral** ou, popularmente, "**sapinho**" (Figura 21.17b). *C. albicans* também é uma causa muito comum de vaginites (ver Capítulo 26).

Indivíduos imunossuprimidos, incluindo pacientes com Aids, são bastante propensos às infecções por *Candida* da pele e das membranas mucosas. Em pessoas obesas ou com diabetes, as áreas da pele naturalmente mais úmidas tendem a se tornar infectadas por esse fungo. As áreas infectadas tornam-se cor vermelho-vivo, com lesões nas bordas. As infecções de pele e mucosas causadas por *C. albicans* são geralmente tratadas com



(a) *Candida albicans* **(b)** Candidíase oral, ou sapinho

Figura 21.17 Candidíase. (a) *Candida albicans*. Observe os clamidoconídios esféricos (células de repouso formadas a partir de hifas vegetativas) e os blastoconídios menores (esporos assexuados produzidos por brotamento) (ver Capítulo 12). **(b)** Este caso de candidíase, ou sapinho, produz uma camada grossa e cremosa sobre a língua.

P Como os fármacos antibacterianos podem levar à candidíase?

aplicações tópicas de miconazol, clotrimazol ou nistatina. Se a candidíase se tornar sistêmica, o que pode acontecer no caso de sujeitos imunossuprimidos, pode se desenvolver uma *doença fulminante* (que surge subitamente e de forma severa) e, consequentemente, levando à morte. O fármaco de escolha para o tratamento de candidíase sistêmica é o fluconazol. Diversos novos tratamentos estão disponíveis atualmente; por exemplo, algums fármacos antifúngicos da nova classe das equinocandinas, como a micafungina e a anidulafungina, já estão aprovados para uso.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Em que a esporotricose e as tinhas se diferem? De que forma elas são similares? **21-6**
- Como o uso da penicilina pode resultar em candidíase? **21-7**

Infestações parasitárias da pele

Organismos parasitários, como alguns protozoários, helmintos e artrópodes microscópicos, podem infestar a pele e causar doenças. Descreveremos dois exemplos de infestações comuns por artrópodes na pele: a sarna e o piolho.

Sarna

Provavelmente a primeira conexão documentada entre um organismo microscópico (330-450 μm) e uma doença em seres humanos foi a **sarna**, descrita por um médico italiano, em 1687. A doença envolve intenso prurido local e é causada por um minúsculo ácaro, o *Sarcoptes scabiei*, que escava túneis sob a pele para depositar seus ovos (**Figura 21.18**). Esses túneis feitos pelo parasito na pele com frequência são visíveis como linhas sinuosas e ligeiramente elevadas de cerca de 1 mm de largura. Entretanto, a sarna pode surgir na forma de várias lesões inflamatórias na pele, muitas delas causadas por infecções secundárias, originadas do ato de se coçar. O ácaro é transmissível por contato íntimo, inclusive sexual, sendo encontrado com mais frequência em membros de uma mesma família, residentes de casas de repouso e adolescentes que trabalham como babás, infectadas pelas crianças das quais tomam conta.

Cerca de 500 mil pessoas com sarna procuram tratamento a cada ano nos Estados Unidos. Nos países em desenvolvimento, a infestação é ainda mais prevalente. O ácaro vive cerca de 25 dias, porém, durante esse período, os ovos depositados eclodem e geram uma dúzia ou mais de novos ácaros. A sarna normalmente é diagnosticada pela análise microscópica de raspados de pele, sendo, então, tratada pela aplicação tópica de permetrina. Casos difíceis às vezes são tratados com ivermectina oral.

Caso clínico

A bactéria *P. aeruginosa* foi isolada de 26 dos casos que foram testados. O departamento de saúde coletou amostras da água da piscina e realizou esfregaços do ambiente, como dos azulejos ao redor da piscina, bem como de um brinquedo inflável de aproximadamente 5 metros que estava na piscina infantil. As amostras foram cultivadas em ágar nutriente. A cloração da água mostrou-se adequada; os testes da água apresentaram-se negativos para a bactéria. *P. aeruginosa* foi encontrada no azulejo da parte rasa da piscina e no brinquedo inflável. Vinte e cinco dos pacientes que apresentavam erupções e nenhum dos indivíduos-controle haviam utilizado o brinquedo inflável.

O brinquedo inflável não é à prova d'água; durante o uso, o brinquedo é mantido inflado com o auxílio de uma bomba de ar. O brinquedo é utilizado por cerca de 1 hora por dia, 3 dias na semana, e é armazenado próximo à piscina quando não está em uso. A água visivelmente se infiltra pelas costuras do brinquedo.

Por que a bactéria *P. aeruginosa* é uma candidata provável para este tipo de infecção?

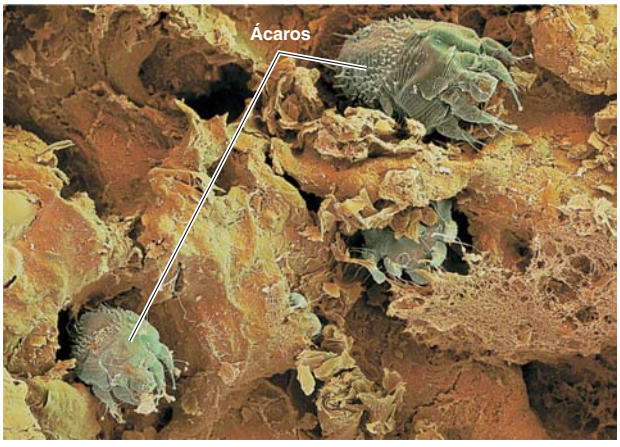


Figura 21.18 Ácaros da sarna na pele.

P É necessário um microscópio para a identificação deste patógeno?

Pediculose (piolho)

Infestações de piolhos, chamadas de **pediculose**, têm afligido os seres humanos por milhares de anos. Embora geralmente sejam associadas pela população a condições sanitárias inadequadas, surtos de piolhos entre crianças em idade escolar, pertencentes às classes média e alta, são comuns nos Estados Unidos. Os pais normalmente ficam frustrados, mas o piolho é facilmente transferido pelo contato cabeça a cabeça, assim como ocorre entre crianças que se conhecem bem. O piolho da cabeça, *Pediculus humanus capitis*, não é o mesmo que o piolho do corpo, *Pediculus humanus corporis*. Ambos são subespécies de *Pediculus humanus* que se adaptaram a diferentes áreas do corpo. Apenas o piolho do corpo dissemina doenças, como a febre tifoide.

Os piolhos (ver Figura 12.32a, p. 352) precisam se alimentar do sangue de seu hospedeiro, e o fazem diversas vezes durante o dia. A vítima normalmente não sabe da presença desse passageiro indesejável até que ocorre a coceira, resultado da sensibilização à saliva do piolho e que se desenvolve várias semanas depois da infestação inicial. O ato de se coçar pode resultar em infecções bacterianas secundárias. O piolho da cabeça tem pernas especialmente adaptadas para se agarrar aos cabelos no couro cabeludo (**Figura 21.19a**). Durante seu período de vida, que pode durar até um pouco mais de um mês, a fêmea do piolho deposita muitos ovos (lêndeas) por dia. Os ovos ficam aderidos à haste dos fios de cabelo, próximo ao couro cabeludo (Figura 21.19b), para que possam usufruir de uma temperatura de incubação mais quente, eclodindo dentro de uma semana. Nos estágios iniciais do desenvolvimento dos piolhos, eles também são chamados de lêndeas. As cascas vazias dos ovos são brancas e mais visíveis. Elas não indicam necessariamente a presença de piolhos vivos. À medida que o cabelo cresce (a um ritmo de 1 cm por mês), as lêndeas aderidas movem-se para longe do couro cabeludo.

Um ponto interessante é que, nos Estados Unidos, os piolhos tornaram-se adaptados às hastes cilíndricas do cabelo encontrados nas pessoas brancas. Na África, os piolhos se adaptaram às hastes não cilíndricas do cabelo de pessoas negras.

Os tratamentos para o piolho da cabeça são muitos, mas, conforme um ditado na área médica, quando existem muitos tratamentos para determinada condição, é provável que nenhum seja realmente bom. Medicamentos sem prescrição médica, como o Nix (inseticida à base de permetrina) e o Rid (inseticida à base de piretrina), são geralmente os tratamentos de primeira escolha, contudo a resistência a esses fármacos se tornou comum. Outras preparações tópicas contendo inseticidas, como o malation (Ovide) e o lindano, este último mais tóxico, também encontram-se disponíveis (o lindano é proibido em algumas regiões). Um tratamento de dose única, consistindo na administração oral de ivermectina, algumas vezes é utilizado. Um novo produto baseado em silicone, denominado LiceMD, é efetivo e atóxico. O princípio ativo, a *dimeticona*, bloqueia os tubos utilizados pelos piolhos para a respiração. A remoção física das lêndeas por meio do uso de pentes finos é outra opção de tratamento. Esse é um procedimento difícil e demorado, que acabou por resultar no aparecimento de serviços profissionais para remoção de piolhos em algumas cidades. Os serviços são caros, mas considerados válidos pelas mães ocupadas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais doenças, caso exista alguma, podem ser disseminadas pelo piolho da cabeça, como o *Pediculus humanus capitis*? **21-8**

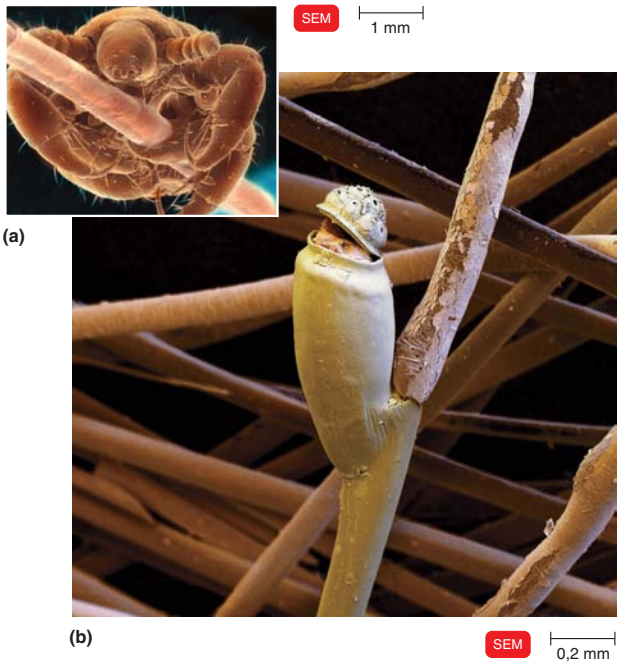


Figura 21.19 Piolho e ovos de piolho (lêndeas). (a) Piolho adulto se agarrando a um fio de cabelo. **(b)** Este ovo (lêndea) contém o estágio de ninfa, a qual está em processo de saída do ovo através da tampa (opérculo). Ela consegue sair engolindo ar e forçando sua saída pelo ânus, abrindo o opérculo como se ele fosse uma rolha de champanhe.

P Como a pediculose é transmitida?

DOENÇAS EM FOCO 21.4

Doenças microbianas dos olhos

Pela manhã, ao acordar, um homem de 20 anos apresenta vermelhidão nos olhos e uma crosta de muco. A condição foi resolvida com o uso de antibióticos tópicos. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam causar estes sintomas.

Doença	Patógeno	Porta de entrada	Sintomas	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS					
Conjuntivite	*Haemophilus influenzae*	Conjuntiva	Vermelhidão	Contato direto; fômites	Nenhum
Oftalmia neonatal	*Neisseria gonorrhoeae*	Conjuntiva	Infecção aguda com muita formação de pus	Através do canal do parto	Prevenção: tetraciclina, eritromicina ou iodopovidona
Conjuntivite de inclusão	*Chlamydia trachomatis*	Conjuntiva	Edema das pálpebras; formação de muco e pus	Através do canal do parto; em piscinas	Tetraciclina
Tracoma	*Chlamydia trachomatis*	Conjuntiva	Conjuntivite	Contato direto; fômites; moscas	Azitromicina
DOENÇAS VIRAIS					
Conjuntivite	Adenovírus	Conjuntiva	Vermelhidão	Contato direto	Nenhum
Ceratite herpética	Vírus *Herpes simplex* tipo 1	Conjuntiva; córnea	Ceratite	Contato direto; infecção latente recorrente	A trifluridina pode ser efetiva
DOENÇAS PROTOZOÓTICAS					
Ceratite por *Acanthamoeba*	*Acanthamoeba* spp.	Abrasão da córnea; lentes de contato flexíveis podem impedir a remoção da ameba pelo ato de piscar.	Ceratite	Contato com água doce	Uso tópico de isotionato de propamidina ou miconazol; transplante de córnea ou remoção cirúrgica do olho afetado pode ser necessário

Doenças microbianas dos olhos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **21-9** Definir *conjuntivite*.
- **21-10** Listar os agentes causadores, o modo de transmissão e os sintomas clínicos das seguintes infecções oculares: oftalmia neonatal, conjuntivite de inclusão, tracoma.
- **21-11** Listar os agentes causadores, o modo de transmissão e os sintomas clínicos das seguintes infecções oculares: ceratite herpética e ceratite por *Acanthamoeba*.

As células epiteliais que cobrem os olhos podem ser consideradas como uma continuação da mucosa ou da pele. Muitos micróbios podem infectar os olhos, principalmente através da *conjuntiva*, a membrana mucosa que recobre a parte interna das pálpebras e a região branca dos globos oculares. Ela é uma camada transparente de células vivas que substituem a pele. As doenças oculares estão resumidas em Doenças em foco 21.4.

Inflamação das membranas dos olhos: conjuntivite

A **conjuntivite** é uma inflamação da conjuntiva, frequentemente conhecida pelo seu nome popular, **olhos vermelhos**, ou **olho de rosa**. O *Haemophilus influenzae* é o agente bacteriano mais comum, enquanto infecções virais normalmente são causadas por adenovírus. No entanto, um amplo grupo de agentes bacterianos e virais, e também alergias, pode causar essa condição.

PANORAMA

Ceratite fúngica

As infecções da córnea estão em ascensão devido à popularidade das lentes de contato de uso prolongado, à utilização frequente de antibióticos tópicos e esteroides e ao número cada vez maior de cirurgias estéticas. Casos de ceratite fúngica são facilmente confundidos com outras doenças e apresentam grandes desafios de tratamento.

Um surto incomum

Em 2005 a 2006, os epidemiologistas identificaram um surto de ceratite fúngica com 164 casos confirmados nos Estados Unidos, 17 na França, 33 em Hong Kong e 66 em Cingapura. A ceratite fúngica, doença que causa a inflamação da córnea e pode levar à cegueira, é mais comum em climas quentes e úmidos; no entanto, esse surto ocorreu em climas tropicais e temperados. Casos típicos de ceratite fúngica normalmente ocorrem após um trauma no olho, contudo esse surto apresentou uma característica notável: muitos dos pacientes não relataram nenhuma lesão no olho ou cirurgia anterior à infecção. Entrevistas realizadas com os pacientes revelaram que a maioria havia utilizado a mesma marca de solução para lentes de contato. Uma investigação determinou que controles inadequados de temperatura durante a produção, o armazenamento e o processo de transporte provocaram a perda da eficiência dos fungicidas presentes na solução.

Fusarium e ceratite fúngica

Fusarium spp. são membros do Filo *Ascomycota*. Esses fungos filamentosos residem no solo e são patógenos bem conhecidos de plantas, como tomates e bulbos de flores. Crescem formando densos tapetes de hifas e são caracterizados por seus conidiósporos fusiformes.

Os sinais e sintomas da ceratite fúngica consistem em olhos vermelhos e doloridos, lacrimejamento ou descarga excessiva e sensibilidade à luz. Esses sinais e sintomas são similares aos observados em outras infecções oculares mais comuns, sendo, assim, frequentemente o agente etiológico não é corretamente diagnosticado. No surto de 2005 a 2006, os antibióticos geralmente utilizados não foram efetivos no tratamento da infecção, uma observação que levou à descoberta de que as infecções eram causadas por fungos, e não por bactérias.

Uma marca específica de solução para lentes de contato foi associada a um surto de ceratite fúngica em 2005 a 2006.

Placa de Petri contendo as lentes de contato direita e esquerda de um paciente com ceratite por *Fusarium*. *Fonte*: CDC.

Técnica de laboratório manipulando colônias do fungo *Fusarium*, isolado em ágar batata dextrose, e incubado a 26°C por 5 a 7 dias.

Por que as infecções fúngicas são tão difíceis de serem tratadas?

Diversos fatores criam problemas para o tratamento

- *Fusarium* e outros fungos formam biofilmes. Lembre-se de que um biofilme é uma camada limosa que se forma na interface entre uma superfície sólida (neste caso, a lente de contato) e um líquido (a solução para lente de contato). O fungo *Fusarium* forma um denso tapete de hifas sobre a superfície das lentes de contato, o que dificulta bastante que os fármacos antimicrobianos alcancem todas as células fúngicas.
- *Fusarium* spp. são resistentes a muitos fármacos. Muitos fármacos antifúngicos não são efetivos contra esses patógenos, e aqueles que são eficientes tendem a apresentar uma alta concentração inibidora mínima.

Desafios dos patógenos eucarióticos

Como os fungos são eucariotos, assim como nós, é mais difícil se encontrar um alvo celular para os fármacos que não seja comum aos dois, do que é para os patógenos procarióticos. Os fármacos antifúngicos mais comuns têm como alvo as paredes celulares fúngicas ou os ergosteróis presentes na membrana plasmática, os quais não são encontrados nas membranas plasmáticas humanas. Contudo, esses fármacos podem frequentemente apresentar efeitos adversos graves. O tecido da córnea é muito delicado, o que reduz ainda mais as opções de medicamentos.

As ceratites fúngicas são tratadas com natamicina tópica. O mecanismo de ação desse fármaco é desconhecido, contudo existe uma teoria de que o fármaco atua se ligando ao componente ergosterol da membrana fúngica, prevenindo, assim, a fusão de vacúolos e membranas no fungo. A natamicina é o único fármaco antifúngico aprovado para o tratamento da ceratite fúngica.

O fungo *Fusarium solaris*, agente causador da ceratite fúngica. Os conidiósporos são produzidos a partir da porção apical da hifa. LM 20 μm

Os sinais de ceratite fúngica incluem olhos vermelhos e doloridos, lacrimejamento excessivo e descargas.

Biofilme de Fusarium solani fotografado com um microscópio confocal. O biofilme consiste em um tapete relativamente denso de hifas fúngicas vivas. CF 5 μm

CONCEITOS-CHAVE

- Os fungos do Filo Ascomycota frequentemente se reproduzem por meio de esporos assexuados, chamados de conídios, que permitem a disseminação do fungo. **(Ver Capítulo 12, "Fungos de importância médica", pp. 326-328.)**
- Quando um patógeno forma um biofilme, torna-se mais difícil para os fármacos antimicrobianos alcançarem as células fúngicas. **(Ver Capítulo 6, "Biofilmes", pp.156-157.)**
- Como os fungos são eucariotos, é mais difícil encontrar um alvo celular para um fármaco que não afetaria as nossas próprias células. **(Ver Capítulo 20, "Fármacos antifúngicos", pp. 564-565, e "Testes para orientar a quimioterapia", pp. 567-569.)**
- Quando os epidemiologistas ficaram cientes do aumento da incidência de casos de ceratite fúngica, eles utilizaram a epidemiologia analítica em busca de semelhanças entre os casos, a fim de se determinar a provável causa das infecções. **(Ver Capítulo 14, "Epidemiologia analítica", p. 409.)**

A popularidade das lentes de contato tem sido acompanhada pelo aumento da incidência de infecções oculares. Isso é especialmente verdadeiro no caso das lentes flexíveis, que, com frequência, são usadas por longos períodos. Entre os patógenos bacterianos que causam conjuntivites estão as *Pseudomonas*, que podem danificar seriamente os olhos. Para prevenir infecções, os usuários de lentes de contato não devem utilizar soluções salinas feitas em casa, uma fonte frequente de infecção, e devem seguir meticulosamente as recomendações do fabricante para a limpeza e a desinfecção das lentes. Os métodos mais eficientes para a desinfecção de lentes de contato envolvem a aplicação de calor. No caso de lentes que não podem ser aquecidas, elas podem ser desinfetadas com o uso de peróxido de hidrogênio, que é, em seguida, neutralizado.

Doenças bacterianas dos olhos

Os microrganismos bacterianos mais comumente associados aos olhos são frequentemente originários da pele e do trato respiratório superior.

Oftalmia neonatal

A **oftalmia neonatal** é uma forma séria de conjuntivite causada por *Neisseria gonorrhoeae* (agente causador da gonorreia). Grandes quantidades de pus são formadas; se o tratamento não for iniciado a tempo, pode ocorrer a ulceração da córnea. A doença é adquirida quando o feto passa pelo canal do parto, e a infecção apresenta um risco elevado de produzir cegueira. No início do século XX, a legislação exigia que os olhos de todos os recém-nascidos fossem tratados com uma solução de nitrato de prata a 1%, que provou ser um tratamento muito efetivo na prevenção dessa infecção ocular, que anteriormente era responsável por aproximadamente um quarto de todos os casos de cegueira nos Estados Unidos. O nitrato de prata foi quase inteiramente substituído pelos antibióticos, devido às frequentes coinfecções por gonococos e clamídias sexualmente transmissíveis, contra os quais o nitrato de prata não é efetivo. Em regiões do mundo onde o custo dos antibióticos é proibitivo, o uso de soluções diluídas de iodopovidona tem se mostrado eficiente.

Conjuntivite de inclusão

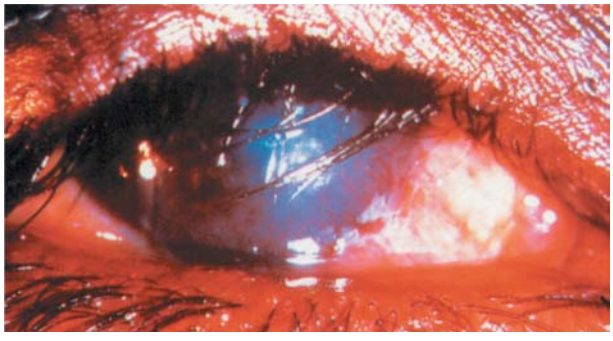
A conjuntivite clamidial, ou **conjuntivite de inclusão**, é bastante comum nos dias de hoje. Ela é causada pela *Chlamydia trachomatis*, bactéria que cresce somente como um parasito intracelular obrigatório. Em bebês, que adquirem a infecção no canal do parto durante o nascimento, a condição tende a se resolver espontaneamente em algumas semanas ou meses, porém em casos raros pode ocorrer lesão da córnea. A conjuntivite clamidial também parece se disseminar pela água de piscinas não tratadas com cloro; nesse contexto, ela é chamada de *conjuntivite da piscina*. A tetraciclina aplicada como pomada oftálmica é um tratamento bastante eficiente.

Tracoma

O **tracoma** é uma infecção ocular grave e, provavelmente, a maior causa isolada de cegueira por uma doença infecciosa. O nome deriva de uma palavra grega antiga que significa "enrugado". A doença é causada por certos sorotipos de *Chlamydia trachomatis*, mas não os mesmos que causam infecções genitais (ver pp. 755, 757 e 760). Nas regiões áridas da África e da Ásia, quase todas as crianças são infectadas precocemente em suas vidas. Em todo o mundo, estima-se que existam 500 milhões de casos ativos e 7 milhões de vítimas de cegueira decorrente da doença. O tracoma também ocorre ocasionalmente no sudoeste dos Estados Unidos, sobretudo entre os americanos nativos.

A doença é uma conjuntivite transmissível principalmente pelo contato com as mãos contaminadas ou pelo compatilhamento de objetos pessoais, como toalhas. Moscas também podem carrear a bactéria. Infecções repetidas podem causar inflamação (**Figura 21.20a**), levando à *triquíase*, condição em que os cílios se curvam para dentro dos olhos (Figura 21.20b). A abrasão da córnea, principalmente a causada pelos cílios, pode, então, causar lesão da córnea e cegueira. A triquíase pode ser corrigida cirurgicamente, procedimento mostrado em antigos papiros egípcios. Infecções secundárias por outros patógenos bacterianos também são consideradas um fator importante nessa doença. Antibióticos para eliminar as clamídias, em especial a azitromicina oral, são tratamentos úteis. A doença pode ser controlada por meio de práticas sanitárias adequadas e pela disseminação da educação em saúde.

(a) Inflamação crônica da pálpebra



(b) Triquíase, cílios voltados para dentro dos olhos, causando escoriação da córnea

Figura 21.20 Tracoma. (a) Infecções repetidas por *Chlamydia trachomatis* causam uma inflamação crônica. A pálpebra foi retraída para mostrar os nódulos inflamatórios que entram em contato com a córnea. **(b)** Nos estágios tardios do tracoma, os cílios voltam-se para dentro dos olhos (triquíase), como mostrado aqui, o que provoca escoriações adicionais da córnea.

P Como o tracoma é transmissível?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é o nome popular da conjuntivite de inclusão? **21-9**
- Por que os antibióticos substituíram quase inteiramente o uso do nitrato de prata, que é menos dispendioso, na prevenção da oftalmia neonatal? **21-10**

Outras doenças infecciosas dos olhos

Microrganismos, como os vírus e os protozoários, também podem causar doenças oculares. As doenças discutidas aqui são caracterizadas pela inflamação da córnea, condição chamada de *ceratite*. Nos Estados Unidos, a maior parte das ceratites tem origem bacteriana; na África e na Ásia, a maioria das infecções oculares é causada por fungos, como *Fusarium* e *Aspergillus*.

Para mais informações sobre as ceratites fúngicas, ver o quadro **Panorama** (pp. 600-601).

Ceratite herpética

A **ceratite herpética** é causada pelo mesmo vírus *Herpes simplex tipo 1* (HSV-1) que causa o herpes labial e permanece latente nos nervos trigêmos (ver Figura 21.13). A doença é uma infecção da córnea, que, com frequência, resulta na formação de úlceras profundas, que pode ser a causa mais comum de cegueira nos Estados Unidos. O fármaco trifluridina é um tratamento eficaz em muitos casos.

Ceratite por *Acanthamoeba*

O primeiro caso de **ceratite por *Acanthamoeba*** foi relatado em 1973 em um fazendeiro do Texas. Desde então, mais de 4 mil casos da doença foram diagnosticados nos Estados Unidos. A ameba tem sido encontrada na água doce de rios e lagos, em água de torneira, em banheiras e também no solo. A maioria dos casos recentes foi associada ao uso de lentes de contato, embora qualquer dano da córnea por trauma ou infecções possa tornar o paciente suscetível à doença. Os fatores que contribuem para a infecção incluem o uso de procedimentos de desinfecção inadequados, insalubres ou incorretos (uma vez que apenas o calor pode matar, de forma confiável, os cistos da ameba), o uso de soluções salinas feitas em casa e o uso de lentes de contato durante o sono ou a prática de natação.

Em seu estágio inicial, a infecção consiste apenas em uma inflamação leve, porém os estágios posteriores frequentemente são acompanhados de dor intensa. Se iniciado precocemente, o tratamento com colírios contendo isotianato de propamidina e o uso de neomicina tópica têm se mostrado eficientes. O dano muitas vezes é tão grave que pode requerer o transplante de córnea ou mesmo a remoção cirúrgica do olho afetado. O diagnóstico é confirmado pela presença de trofozoítos e cistos em raspados corados da córnea.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Das duas infecções oculares, a ceratite herpética e a ceratite por *Acanthamoeba*, qual delas tem mais probabilidade de ser causada por um organismo que se reproduz ativamente em soluções salinas para limpeza de lentes de contato? **21-11**

Resolução do caso clínico

A bactéria *P. aeruginosa* é capaz de sobreviver a níveis relativamente elevados de cloro, o que torna a sua erradicação das piscinas um processo muito difícil. A sua capacidade de produzir um biofilme pode ser um fator determinante nesta resistência. Como o brinquedo inflável nunca ficou completamente seco, a bactéria provavelmente cresceu em seu interior enquanto ele estava armazenado. A bactéria se infiltrou pelas costuras do brinquedo e penetrou no organismo das pessoas através de minúsculas abrasões na pele, possivelmente adquiridas durante o contato com o dispositivo inflável. Os padrões de erupção são consistentes com a manipulação do brinquedo. A única paciente que apresentou uma erupção nas pernas, mas que não havia utilizado o dispositivo inflável, provavelmente adquiriu a infecção através dos azulejos da piscina.

Os surtos de dermatite por *Pseudomonas* geralmente ocorrem em decorrência dos baixos níveis de desinfetantes na água de piscinas e banheiras. Neste caso, a capacidade da bactéria *Pseudomonas* de crescer em moléculas orgânicas presentes no interior do dispositivo inflável contribuiu para o surto. Protocolos para a desinfecção de equipamentos de piscinas sem danificá-los estão sendo desenvolvidos.

581 589 595 597 603

Resumo para estudo

Introdução (p. 579)

1. A pele é uma barreira física contra os microrganismos.
2. As áreas úmidas da pele sustentam o crescimento de populações bacterianas maiores do que as áreas secas.

Estrutura e função da pele (p. 580)

1. A porção externa da pele (epiderme) contém queratina, uma cobertura à prova d'água.
2. A porção interna da pele, a derme, contém folículos pilosos, ductos sudoríparos e glândulas sebáceas, que fornecem portas de entrada para os microrganismos.
3. O sebo e a transpiração são secreções da pele que podem inibir o crescimento de microrganismos.
4. O sebo e a transpiração fornecem nutrientes para alguns microrganismos.
5. As cavidades corporais são revestidas por células epiteliais. Quando essas células secretam muco, constituem as membranas mucosas.

Microbiota normal da pele (pp. 580-581)

1. Os microrganismos que vivem na pele são resistentes ao ressecamento e a altas concentrações de sal.
2. Cocos gram-positivos predominam na pele.

3. O processo de lavagem não remove completamente a microbiota normal da pele.
4. Membros do gênero *Propionibacterium* metabolizam o óleo das glândulas sebáceas e colonizam os folículos pilosos.
5. A levedura *Malassezia furfur* cresce nas secreções oleosoas e pode ser a causa da caspa.

Doenças microbianas da pele (pp. 581-599)

1. Vesículas são pequenas lesões cheias de fluido; bolhas são vesículas maiores que 1 cm; máculas são lesões planas e avermelhadas; pápulas são lesões elevadas; pústulas são lesões elevadas que contêm pus.

Doenças bacterianas da pele (pp. 581-590)

2. A maior parte da microbiota da pele é composta por *Staphylococcus epidermidis* coagulase-negativos.
3. Quase todas as linhagens patogênicas de *S. aureus* produzem coagulase.
4. *S. aureus* patogênicos podem produzir enterotoxinas, leucocidinas e toxina esfoliativa.
5. Infecções localizadas (terçol, espinhas e carbúnculos) resultam da entrada de *S. aureus* através de aberturas na pele.
6. O impetigo é uma infecção superficial da pele altamente contagiosa causada pelo *S. aureus*.
7. A toxemia ocorre quando toxinas entram na corrente sanguínea; as toxemias estafilocócicas incluem a síndrome da pele escaldada e a síndrome do choque tóxico.
8. Os estreptococos são classificados de acordo com suas enzimas hemolíticas e antígenos da parede celular.
9. Os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A produzem vários fatores de virulência: proteína M, desoxirribonuclease, estreptoquinases e hialuronidase.
10. Os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A invasivos causam destruição rápida e severa de tecidos.
11. *Pseudomonas aeruginosa* produz uma endotoxina e várias exotoxinas.
12. Doenças causadas por *P. aeruginosa* incluem otites externas, infecções respiratórias, infecções de queimaduras e dermatites.
13. As infecções apresentam um pus azul-esverdeado característico, causado pelo pigmento piocianina.
14. O *Mycobacterium ulcerans* causa ulcerações profundas nos tecidos.
15. *Propionibacterium acnes* pode metabolizar o sebo preso nos folículos pilosos.
16. Os produtos finais do metabolismo (ácidos graxos) causam a acne inflamatória.

Doenças virais da pele (pp. 590-595)

17. Os papilomavírus fazem as células epiteliais proliferarem e produzirem um crescimento benigno, denominado verruga, ou papiloma.
18. As verrugas são disseminadas por contato direto.
19. As verrugas podem regredir espontaneamente ou ser removidas química ou fisicamente.
20. O vírus da varíola causa dois tipos de infecções cutâneas: varíola maior (*major*) e a varíola menor (*minor*).
21. A varíola é transmissível por via respiratória, e o vírus é transportado para a pele via corrente sanguínea.
22. A varíola foi erradicada por um esforço de vacinação coordenado pela Organização Mundial da Saúde.
23. O vírus varicela-zóster é transmissível por via respiratória e se localiza nas células da pele, causando uma erupção vesicular.
24. As complicações da varicela incluem a encefalite e a síndrome de Reye.
25. Após um episódio de varicela, o vírus pode permanecer latente nas células nervosas e depois se reativar, causando o herpes zóster.
26. O herpes zóster é caracterizado por uma erupção vesicular ao longo dos nervos sensoriais cutâneos afetados.
27. A infecção pode ser tratada com aciclovir. Uma vacina composta por vírus vivos atenuados está disponível.
28. Infecções pelo vírus do herpes simples em células mucosas podem resultar em herpes labial e, ocasionalmente, encefalites.
29. O vírus permanece latente nas células nervosas, e o herpes labial pode se tornar recorrente quando o vírus é ativado.
30. O HSV-1 é transmissível principalmente pelas vias oral e respiratória.
31. A encefalite herpética ocorre quando o herpes-vírus infecta o cérebro.
32. O aciclovir tem se mostrado eficiente no tratamento da encefalite herpética.
33. O vírus do sarampo é transmissível pela via respiratória.
34. A vacinação promove imunidade de longa duração contra o sarampo.
35. Depois que o vírus é incubado nas células do trato respiratório superior, lesões maculares surgem na pele e manchas de Koplik surgem na mucosa oral.
36. Complicações do sarampo incluem infecções da orelha média, pneumonias, encefalites e infecções bacterianas secundárias.
37. O vírus da rubéola é transmissível pela via respiratória e causa erupções avermelhadas e febre branda.
38. A síndrome da rubéola congênita pode afetar o feto quando a mãe contrai a doença durante o primeiro trimestre de gestação.
39. A vacinação com vírus vivos e atenuados da rubéola promove uma imunidade de duração desconhecida.
40. O parvovírus humano B19 causa o eritema infeccioso, ou quinta doença, e o HHV-6 causa a roséola infantil.
41. A doença da mão-pé-boca é uma infecção que acomete crianças pequenas e pode ser causada por diversos enterovírus.

Doenças fúngicas da pele e das unhas (pp. 595-597)

42. Os fungos que colonizam a camada mais externa da epiderme causam as dermatomicoses.
43. *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* causam as dermatomicoses conhecidas como micoses, ou tinhas.
44. Esses fungos crescem em epidermes que contêm queratina, como pelos, pele e unhas.
45. O diagnóstico baseia-se no exame microscópico de raspados de pele ou culturas fúngicas.
46. A esporotricose resulta da infecção por um fungo do solo que penetra na pele por um ferimento.
47. O fungo cresce e produz nódulos subcutâneos ao longo dos vasos linfáticos.
48. A *Candida albicans* causa infecções das membranas mucosas e é uma causa comum de candidíases orais (sapinho) e vaginites.
49. A *C. albicans* é um patógeno oportunista que pode proliferar quando a microbiota bacteriana é suprimida.
50. Antifúngicos tópicos podem ser utilizados no tratamento de doenças fúngicas da pele.

Infestações parasitárias da pele (pp. 597-599)

51. A sarna é causada por um ácaro que escava túneis e deposita ovos na pele.
52. A pediculose é uma infestação por *Pediculus humanus*.

Doenças microbianas dos olhos (pp. 599-603)

1. A membrana mucosa que reveste as pálpebras e a parte branca do globo ocular é chamada de conjuntiva.

Inflamação das membranas dos olhos: conjuntivite (p. 599-602)

2. A conjuntivite pode ser causada por diversas bactérias e pode ser transmitida por lentes de contato impropriamente desinfetadas.

Doenças bacterianas dos olhos (pp. 602-603)

3. A microbiota bacteriana do olho normalmente se origina da pele e do trato respiratório superior.
4. A oftalmia neonatal é causada pela transmissão de *Neisseria gonorrhoeae* de uma mãe infectada para o recém-nascido durante sua passagem pelo canal do parto.
5. Todos os recém-nascidos são tratados com antibióticos para prevenir infecções por *Chlamydia* e *Neisseria*.
6. A conjuntivite de inclusão é uma infecção da conjuntiva causada por *Chlamydia trachomatis*. Ela é transmitida aos recém-nascidos durante o parto, estando presente também em piscinas não tratadas com cloro.
7. No tracoma, causado por *C. trachomatis*, tecidos cicatrizantes formam-se na córnea.
8. O tracoma é transmissível por mãos, fômites e talvez moscas.

Outras doenças infecciosas dos olhos (p. 603)

9. Os fungos *Fusarium* e *Aspergillus* podem infectar os olhos.
10. As ceratites herpéticas causam úlceras na córnea. O agente etiológico é o HSV-1, que invade o sistema nervoso central e pode se tornar recorrente.
11. O protozoário *Acanthamoeba*, transmissível através da água, pode causar uma forma severa de ceratite.

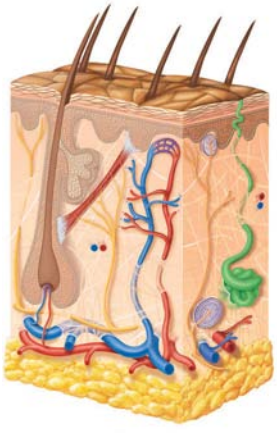
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Discuta os modos comuns de entrada das bactérias na pele. Compare as infecções cutâneas bacterianas com aquelas causadas por fungos e vírus em relação ao modo de entrada.
2. Quais bactérias são identificadas pelo teste positivo da coagulase? Quais bactérias são caracterizadas como beta-hemolíticas do grupo A?
3. DESENHE Na figura abaixo, indique os sítios das seguintes infecções: impetigo, foliculite, acne, verrugas, herpes zóster, esporotricose e pediculose.



4. Complete a tabela epidemiológica abaixo:

Doença	Agente etiológico	Sintomas clínicos	Modo de transmissão
Acne			
Espinhas			
Verrugas			
Varicela			
Doença da mão-pé-boca			
Sarampo			
Rubéola			

5. Por que alguns Estados norte-americanos exigem um teste sorológico de rubéola para mulheres antes de emitir uma licença de casamento?
6. Identifique as doenças com base nos sintomas do quadro abaixo.

Sintomas	Doença
Manchas de Koplik	
Erupção macular	
Erupção vesicular	
Erupção formada por pequenas manchas	
Lesões recorrentes na mucosa oral	
Úlcera córnea e edema dos linfonodos	

7. Que complicações podem ocorrer em uma infecção por HSV-1?
8. O que compõe a vacina tríplice viral (MMR)?
9. Um paciente apresenta lesões inflamatórias na pele que coçam intensamente. O exame microscópico de raspados da pele revelou a presença de um artrópode de oito patas. Qual é o diagnóstico? Como a doença é tratada? O que você concluiria se encontrasse um artrópode de seis patas?

10. NOMEIE Este bastonete gram-positivo anaeróbio é encontrado na pele. As infecções frequentemente são tratadas com retinoides ou peróxido de benzoíla.

Múltipla escolha

Utilize as informações a seguir para responder às questões 1 e 2. Uma menina de 6 anos foi levada ao médico para avaliar a presença de um nódulo de crescimento lento na região da nuca. O nódulo era uma lesão descamativa elevada de 4 cm de diâmetro. Uma cultura fúngica do material da lesão foi positiva para um fungo com numerosos conídios.

1. A doença da menina era:
- **a.** rubéola.
- **b.** candidíase.
- **c.** dermatomicose.
- **d.** herpes labial.
- **e.** nenhuma das alternativas.

2. Além do couro cabeludo, essa doença também pode ocorrer em todas as regiões, *exceto*:
- **a.** pés.
- **b.** unhas.
- **c.** virilha.
- **d.** tecido subcutâneo.
- **e.** a doença pode ocorrer em todas estas áreas.

Utilize as informações a seguir para responder às questões 3 e 4. Um garoto de 12 anos apresentou febre, erupções, dores de cabeça, dor de garganta e tosse. Ele também apresentou uma erupção macular no tronco, na face e nos braços. Uma cultura de material da garganta foi negativa para *Streptococcus pyogenes*.

3. O menino provavelmente teve:
- **a.** dor de garganta estreptocócica.
- **b.** sarampo.
- **c.** rubéola.
- **d.** varíola.
- **e.** doença da mão-pé-boca.

4. Todas as alternativas a seguir são complicações dessa doença, *exceto*:
- **a.** infecções da orelha média.
- **b.** pneumonia.
- **c.** defeitos congênitos.
- **d.** encefalite.
- **e.** todas correspondem a complicações desta doença.

5. Uma paciente apresenta conjuntivite. Se você isolou *Pseudomonas* do rímel da paciente, pode concluir todas as alternativas a seguir, *exceto*:
- **a.** o rímel era a fonte de infecção.
- **b.** *Pseudomonas* está causando a infecção.
- **c.** *Pseudomonas* está crescendo no rímel.
- **d.** o rímel foi contaminado pelo fabricante
- **e.** todas as alternativas acima são conclusões válidas.

6. Você examinou microscopicamente raspados oculares de um caso de ceratite por *Acanthamoeba*. O que você espera encontrar?
- **a.** Nada.
- b. Vírus.
- **c.** Cocos gram-positivos.
- **d.** Células eucarióticas.
- e. Cocos gram-negativos.

Utilize as alternativas a seguir para responder às questões 7 a 9.
- **a.** *Pseudomonas*
- **b.** *S. aureus.*
- **c.** Sarna.
- **d.** *Sporothrix.*
- **e.** Vírus.

7. Nada pode ser observado ao exame microscópico de raspados das erupções do paciente.

8. O exame microscópico das úlceras do paciente revelou a presença de células ovoides de 10 μm.

9. O exame microscópico de raspados das erupções do paciente revelou a presença de bastonetes gram-negativos.

10. Em qual das opções a seguir o par está *incorreto*?
- **a.** Principal causa de cegueira – *Chlamydia*.
- **b.** Varicela – herpes zóster.
- **c.** HSV-1 – encefalite.
- **d.** Ulcera de Buruli – ácido estomacal.
- **e.** Nenhuma das alternativas.

Análise

1. Um teste laboratorial usado para determinar a identidade do *Staphylococcus aureus* é o crescimento em ágar hipertônico manitol. O meio contém 7,5% de cloreto de sódio (NaCl). Por que esse meio é considerado seletivo para o *S. aureus*?

2. É necessário tratar um paciente com verrugas? Explique brevemente.

3. Análises de nove casos de conjuntivite forneceram os dados da tabela abaixo. Como essas infecções foram transmitidas? Como poderiam ser evitadas?

Nº	Etiologia	Isolado de cosméticos para os olhos ou lentes de contato
5	*S. epidermidis*	+
1	*Acanthamoeba*	+
1	*Candida*	+
1	*P. aeruginosa*	+
1	*S. aureus*	+

4. Que fatores possibilitaram a erradicação da varíola? Quais outras doenças preenchem esses critérios?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Um paciente hospitalizado e que se recuperava de uma cirurgia desenvolveu uma infecção com pus azul-esverdeado e um odor semelhante a uvas. Qual é a etiologia provável? Como o paciente pode ter adquirido a infecção?

2. Uma menina diabética de 12 anos e que faz uso contínuo de uma infusão subcutânea de insulina para controlar o diabetes desenvolveu febre (39,4°C), pressão arterial baixa, dor abdominal e eritrodermia. Ela foi orientada a mudar o local de inserção da agulha a cada três dias e a realizar a limpeza da pele com uma solução de iodo. Entretanto, ela não mudava o local da injeção antes de 10 dias. Culturas do sangue foram negativas, e os abscessos nos locais de inserção não foram cultivados. Qual é a causa provável de seus sintomas?

3. Um adolescente do sexo masculino com gripe confirmada foi hospitalizado ao apresentar angústia respiratória. Ele apresentou febre, erupção cutânea e pressão arterial baixa. *S. aureus* foi isolado de suas secreções respiratórias. Discuta a relação entre os sintomas e o agente etiológico.

Na clínica

Você é enfermeira(o) em uma unidade de terapia intensiva neonatal e o seu mais novo paciente é um bebê de 32 semanas de idade, cuja mãe apresentou sintomas semelhantes a uma gripe antes do parto. O bebê necessitou de oxigênio suplementar por algumas horas após o parto, mas logo se recuperou e mamou pela primeira vez sem dificuldades. Às 22 horas, você observa uma queda na frequência cardíaca do bebê, e, apesar dos esforços de ressuscitação, ele vem a óbito. Na manhã seguinte, você recebe um relatório do laboratório de microbiologia notificando que as culturas sanguíneas coletadas logo após a morte do bebê apresentaram crescimento de bastonetes gram-positivos.

Dica: leia sobre causas bacterianas de meningite neste capítulo.

22

Doenças microbianas do sistema nervoso

Algumas das doenças infecciosas mais devastadoras são aquelas que afetam o sistema nervoso, principalmente o cérebro e a medula espinal. O dano a essas áreas pode causar surdez, cegueira, dificuldades de aprendizagem, paralisia e morte.

Por ter importância crucial, o sistema nervoso é fortemente protegido contra acidentes e infecção por ossos e outras estruturas. Mesmo os patógenos que circulam na corrente sanguínea geralmente não conseguem penetrar no cérebro e na medula espinal, devido à presença da barreira hematencefálica (ver Figura 22.2). Algumas vezes, um trauma pode perturbar essas defesas e ocasionar graves consequências. O líquido (líquido cerebrospinal) do sistema nervoso central é especialmente vulnerável, pois carece de muitas das defesas encontradas no sangue. Os patógenos capazes de causar doenças no sistema nervoso frequentemente apresentam características de virulência especiais, que lhes permitem ultrapassar essas defesas. Por exemplo, o patógeno pode começar a replicação em um nervo periférico e gradativamente se mover para dentro do cérebro e da medula espinal. O protozoário *Naegleria fowleri* (em vermelho na fotografia) penetra no cérebro a partir do nervo olfatório no nariz. A meningoencefalite por *Naegleria* é descrita no Caso clínico deste capítulo.

***Ameba Naegleria* (em vermelho) no tecido cerebral humano.**

Estrutura e função do sistema nervoso

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

22-1 Definir *sistema nervoso central* e *barreira hematencefálica.*

22-2 Diferenciar meningite de encefalite.

O sistema nervoso humano é organizado em duas divisões: sistema nervoso central e sistema nervoso periférico (**Figura 22.1**). O **sistema nervoso central** (**SNC**) consiste em cérebro e medula espinal. Como centro de controle de todo o corpo, o SNC captura as informações sensoriais do ambiente, interpreta essas informações e envia impulsos que coordenam as atividades corporais. O **sistema nervoso periférico** (**SNP**) consiste em todos os nervos que se ramificam do cérebro e da medula espinal. Esses nervos periféricos são as linhas de comunicação entre o SNC, as várias partes do corpo e o ambiente externo.

Tanto o cérebro quanto a medula espinal são revestidos e protegidos por três membranas contínuas, chamadas de *meninges* (**Figura 22.2**). Elas são formadas pelas membranas *dura-máter* (mais externa), *aracnoide (*intermediária) e *pia-máter* (mais interna). Entre as membranas pia-máter e aracnoide encontra-se um espaço, chamado de *espaço subaracnóideo,* no qual em um indivíduo adulto circula de 100 a 160 mL de **líquido cerebrospinal** (**LCS**). Uma vez que o LCS apresenta níveis baixos de complemento e de anticorpos circulantes e poucas células fagocíticas, as bactérias podem se multiplicar em seu interior com poucas restrições.

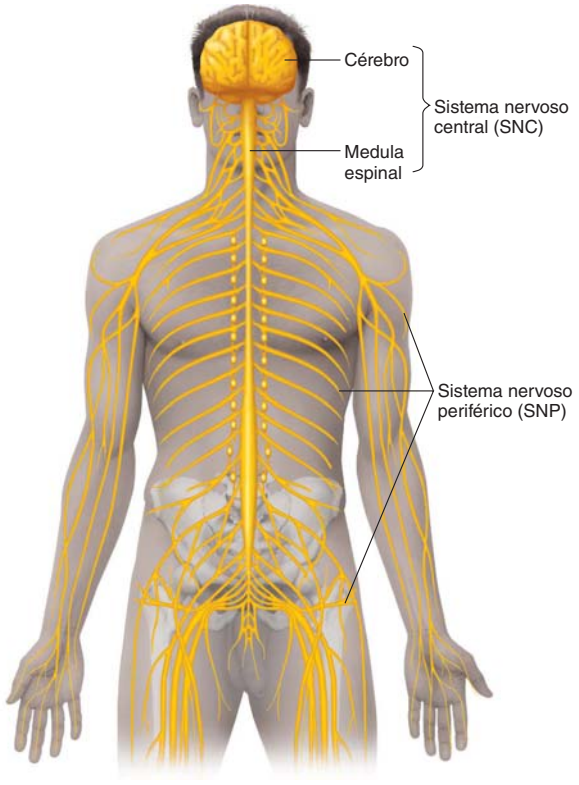


Figura 22.1 O sistema nervoso humano. Esta ilustração mostra os sistemas nervosos central e periférico.

P A meningite é uma infecção do SNC ou do SNP?

No final do século XIX, experimentos em que corantes eram injetados no corpo resultavam na coloração de todos os órgãos – com a importante exceção do cérebro. Contrariamente, quando o LCS era injetado com corantes, apenas o cérebro era corado. Esses resultados notáveis foram a primeira evidência da existência de uma importante característica anatômica: a **barreira hematencefálica**. Certos capilares permitem que algumas substâncias passem do sangue para o cérebro, porém restringem outras. Esses capilares são menos permeáveis do que outros dentro do corpo, sendo, portanto, mais seletivos na passagem de materiais.

Os fármacos não podem atravessar a barreira hematencefálica a menos que sejam lipossolúveis. (A glicose e muitos aminoácidos não são lipossolúveis, mas conseguem atravessar a barreira, pois existem sistemas de transporte especiais para eles.) O antibiótico lipossolúvel cloranfenicol penetra facilmente no cérebro. A penicilina é apenas levemente lipossolúvel; porém, se for tomada em doses muito altas, uma quantidade efetiva pode atravessar a barreira. Inflamações do cérebro tendem a alterar a barreira hematencefálica, permitindo a entrada de antibióticos que normalmente não seriam capazes de atravessar esse obstáculo. Provavelmente as vias mais comuns de invasão do SNC sejam a corrente sanguínea e o sistema linfático (ver Capítulo 23), quando a inflamação altera a permeabilidade da barreira hematencefálica.

A inflamação das meninges é chamada de **meningite**. A inflamação do cérebro em si é chamada de **encefalite**. Se tanto cérebro como as meninges forem afetados, a inflamação é chamada de **meningoencefalite**.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que o antibiótico cloranfenicol consegue atravessar facilmente a barreira hematencefálica, ao passo que a maioria dos antibióticos não consegue? **22-1**
- A encefalite é uma inflamação de qual órgão ou estrutura de órgão? **22-2**

Caso clínico: mantenha a cabeça acima da água

Sob o olhar de seus pais, Patrícia, de 9 anos, é colocada na ambulância pelos paramédicos. A mãe de Patrícia diz a um dos paramédicos que 3 dias antes a menina havia se queixado de uma forte dor de cabeça. Ao longo dos próximos 3 dias ela apresentou náuseas e vômitos. Quando Patrícia, normalmente ativa, começou a ficar cada vez mais letárgica e, em seguida, inerte, o pai de Patrícia ligou ao 911.

O que pode estar causando a doença de Patrícia? Leia mais para descobrir.

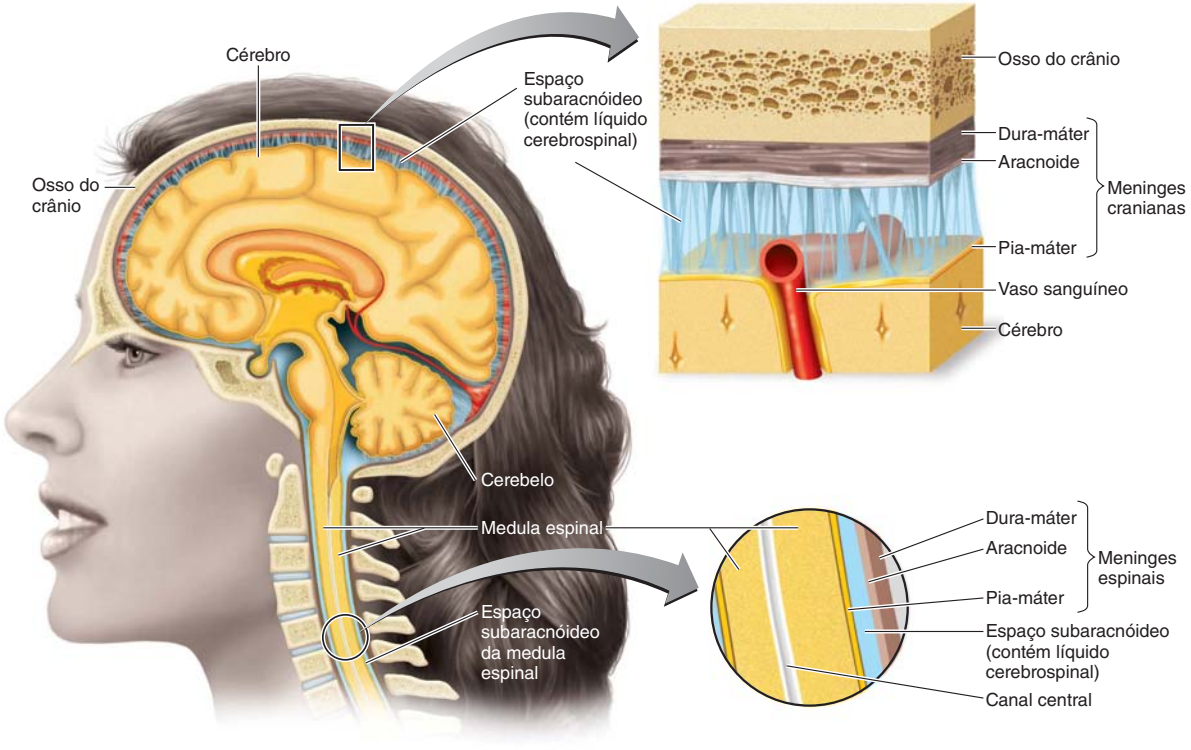


Figura 22.2 As meninges e o líquido cerebrospinal. As meninges, sejam elas cranianas ou espinais, consistem em três camadas: dura-máter, aracnoide e pia-máter. Entre a aracnoide e a pia-máter há o espaço subaracnóideo, no qual circula o líquido cerebrospinal. O LCS é vulnerável à contaminação por micróbios carreados pelo sangue, que são capazes de penetrar a barreira hematencefálica nas paredes dos vasos sanguíneos.

P Se um paciente apresenta meningite, quais barreiras precisam ser atravessadas para se desenvolver uma encefalite?

Doenças bacterianas do sistema nervoso

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **22-3** Discutir a epidemiologia da meningite causada por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Listeria monocytogenes*.
- **22-4** Explicar como a meningite bacteriana é diagnosticada e tratada.
- **22-5** Discutir a epidemiologia do tétano, incluindo modo de transmissão, etiologia, sintomas da doença e medidas preventivas.
- **22-6** Citar o agente causador, os sintomas, os alimentos suspeitos e o tratamento para o botulismo.
- **22-7** Discutir a epidemiologia da hanseníase, incluindo modo de transmissão, etiologia, sintomas da doença, e medidas preventivas.

As infecções microbianas do LCS são infrequentes, mas, em geral, apresentam consequências graves. Nas épocas pré-antibióticas, elas quase sempre eram fatais.

Meningite bacteriana

Os sintomas iniciais da meningite não são especialmente alarmantes: uma tríade de febre, cefaleia e rigidez na nuca. Náusea e vômitos muitas vezes se seguem. Por fim, a meningite pode progredir para convulsões e coma. A taxa de mortalidade varia de acordo com o patógeno, mas geralmente é alta para uma doença infecciosa nos dias de hoje. Muitas pessoas que sobrevivem a um ataque sofrem algum dano neurológico.

A meningite pode ser causada por diferentes tipos de patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos e protozoários. A **meningite viral** (que não deve ser confundida com a encefalite viral, p. 624) provavelmente é muito mais comum do que a meningite bacteriana, mas tende a ser uma doença branda. A maioria dos casos ocorre nos meses de verão e outono e geralmente é causada por um grupo variável de vírus, denominado *enterovírus* (ver Tabela 13.2, p. 365). Os enterovírus se multiplicam bem na garganta e no trato intestinal e são responsáveis, sobretudo, por

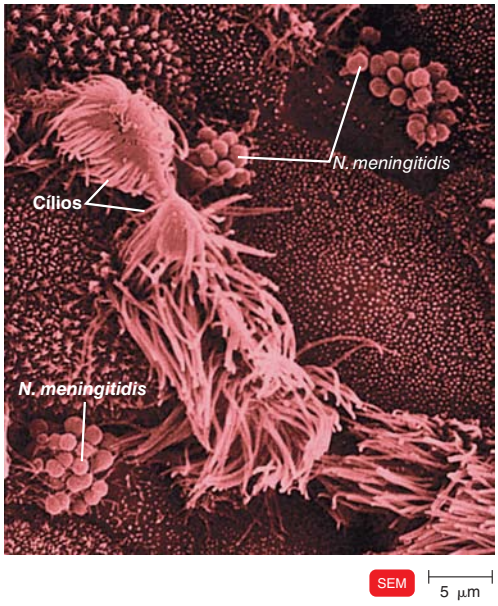


Figura 22.3 ***Neisseria meningitidis.*** Esta micrografia eletrônica de varredura mostra a bactéria *Neisseria meningitidis* em grupos aderidos a células na membrana mucosa da faringe.

P Qual seria o efeito se os cílios fossem inativados por esta infecção?

várias doenças secundárias. A meningite viral também pode ser uma complicação ocasional de infecções virais, como a caxumba, a varicela e a gripe (*influenza*).

Historicamente, apenas três espécies bacterianas têm sido responsáveis pela maioria dos casos de meningite e suas mortes resultantes. A meningite causada pelo *Haemophilus influenzae* tipo B, anteriormente o responsável pela maioria dos casos da doença, foi quase eliminada nos Estados Unidos desde a introdução de uma vacina eficaz. Em pacientes adultos, isto é, maiores de 16 anos, hoje cerca de 80% dos casos de meningite são causados por *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Uma vacina conjugada contra *S. pneumoniae* está sendo amplamente utilizada e se espera que ela reduza a incidência dessa bactéria como causa de meningite, sobretudo entre crianças. Essa vacina também pode induzir uma imunidade coletiva que beneficiará a população adulta. Cada um dos três patógenos tem uma cápsula que os protege da fagocitose enquanto se multiplicam rapidamente na corrente sanguínea, a partir da qual conseguem penetrar no líquido cerebrospinal. A morte por meningite bacteriana muitas vezes ocorre de modo rápido, provavelmente devido ao choque e à inflamação causados pela liberação de endotoxinas dos patógenos gram-negativos ou pela liberação de fragmentos da parede celular (peptideoglicanos e ácido teicoico) das bactérias gram-positivas.

Cerca de 50 outras espécies de bactérias foram registradas como patógenos oportunistas que ocasionalmente causam meningite. Particularmente importantes são a *Listeria monocytogenes*, os estreptococos do grupo B, os estafilococos e certas bactérias gram-negativas.

Meningite por *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae é uma bactéria gram-negativa aeróbia, membro comum da microbiota normal da garganta. Às vezes, porém, ela entra na corrente sanguínea e causa várias doenças invasivas. Além de causar a meningite, ela frequentemente também é uma causa de pneumonia (p. 690), otite média (p. 679) e epiglotite. A cápsula de carboidratos da bactéria é importante para sua patogenicidade, em particular no caso das bactérias com antígenos capsulares do tipo b. (Linhagens que não têm uma cápsula são chamadas de *não tipáveis*.) Do ponto de vista médico, a bactéria muitas vezes é referida pelo acrônimo *Hib*.

O nome *Haemophilus influenzae* originou-se de uma associação errônea realizada anteriormente, de que o microrganismo era o agente causador das pandemias de *influenza* ocorridas em 1889 e durante a Primeira Guerra Mundial. A bactéria *H. influenzae* provavelmente foi apenas um organismo invasor secundário durante essas pandemias virais. O nome *Haemophilus* refere-se à necessidade que o microrganismo exibe por fatores sanguíneos para o seu crescimento (*hemo*, sangue; *philus*, afinidade).

A meningite causada por Hib ocorre principalmente em crianças com idade inferior a 4 anos, em especial por volta dos 6 meses de idade, quando a proteção por anticorpos fornecida pela mãe se enfraquece. A incidência está diminuindo devido à vacina Hib, que foi introduzida em 1988. A meningite por *H. influenzae* tem sido responsável pela maioria dos casos registrados de meningite bacteriana (45%), com taxa de mortalidade de aproximadamente 6%.

Meningite por Neisseria meningitidis (Meningite meningocócica)

A **meningite meningocócica** é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (o **meningococo**). Trata-se de uma bactéria gram-negativa aeróbia com uma cápsula de polissacarídeo que é importante para a sua virulência. Assim como Hib e o pneumococo, ela frequentemente encontra-se presente no nariz e na garganta dos indivíduos portadores sem causar sintomas de doença (**Figura 22.3**). Esses portadores, cerca de 40% da população, são um reservatório da infecção. A transmissão é realizada por gotículas de aerossóis ou pelo contato direto com secreções.

Os sintomas da meningite meningocócica são causados principalmente por uma endotoxina, produzida de modo muito rápido e que é capaz de causar a morte dentro de poucas horas. A característica mais marcante é uma erupção cutânea que não desaparece quando pressionada. Um típico caso de meningite meningocócica se inicia com infecção de garganta, que resulta em bacteremia e, por fim, em meningite. Em geral, a doença ocorre em crianças com menos de 2 anos. Boa parte dessas crianças apresenta danos residuais, como a surdez.

A morte pode ocorrer poucas horas depois do início da febre; entretanto, a antibioticoterapia tem ajudado a reduzir a taxa de mortalidade para cerca de 9 a 12%. Sem a quimioterapia, as taxas de mortalidade atingem 80%.

Existem seis sorotipos capsulares do meningococo associados com doença invasiva (A, B, C, W-135, X e Y). A distri-

buição e a frequência desses sorotipos variam continuamente. Surtos locais são facilitados pelos meios de transporte modernos, os quais, muitas vezes, expõem populações a sorotipos que normalmente são incomuns em determinada região. A meningite meningocócica é um problema global; a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 1,2 milhão de casos e 171 mil mortes ocorrem anualmente em todo o mundo, a maioria em países não industrializados.

A incidência da doença nos países industrializados é esporádica e varia de acordo com a idade, sendo observada mais frequentemente em recém-nascidos que ainda não desenvolveram anticorpos protetores. Em regiões áridas da África e da Ásia, o ar seco provoca diminuição da resistência das membranas mucosas nasais à invasão bacteriana. Isso contribui para a disseminação de epidemias, principalmente dos sorotipos A e C. Em especial, a África subsaariana, conhecida como "cinturão da meningite", rotineiramente sofre com surtos devastadores, causados pelo sorotipo A. Contudo, uma vacina conjugada para o sorogrupo A apresentou resultados animadores, o que elevou a expectativa de que a epidemia de meningite possa finalmente ser eliminada da região.

Nos Estados Unidos, surtos meningocócicos esporádicos ocorrem entre os universitários, supostamente em decorrência da aglomeração de populações suscetíveis nos dormitórios. Antes de a vacinação ser introduzida, em 1982, esses surtos representavam um grande problema para os militares americanos que ficavam alojados em quartéis. A vacinação geralmente é recomendada para calouros das faculdades, sendo exigida por algumas instituições.

Os três sorogrupos meningocócicos que circulam com mais frequência e causam doenças nos Estados Unidos são B, C e Y. As vacinas disponíveis têm como alvo o material polissacarídico capsular dos sorogrupos A,C, Y e W-135 (muitas vezes chamado apenas de W). E o mais importante: não existe uma vacina efetiva contra o sorogrupo B, causador de uma doença que ainda provoca altas taxas de mortalidade, sobretudo em bebês. Em geral, os bebês apresentam alta taxa de mortalidade (10%) e outros 10 a 20% sofrem danos severos, como perda da audição e outros problemas neurológicos. Uma vacina direcionada contra o sorogrupo B foi licenciada na Europa, Canadá e Austrália, mas não é utilizada de modo rotineiro.

A razão para a falta de sucesso no desenvolvimento de uma vacina contra o sorogrupo B é que os polissacarídeos-alvo não têm força imunogênica, provavelmente por serem muito similares aos glicopeptídeos encontrados nas células neurais humanas. Pesquisas intensivas identificaram antígenos não capsulares nessas bactérias, que não consistem em polissacarídeos e que podem induzir a produção de anticorpos para a eliminação do patógeno. Uma vacina baseada nessa informação ainda se encontra em fase de desenvolvimento e de testes clínicos, mas tem sido utilizada em alguns surtos específicos.

Meningite por *Streptococcus pneumoniae* (Meningite pneumocócica)

Streptococcus pneumoniae, assim como *H. influenzae*, é um habitante comum da região nasofaríngea. Cerca de 70% da população em geral são portadores sadios. O pneumococo, assim denominado porque é mais conhecido como causa de pneumonia (Capítulo 24), é um diplococo gram-positivo encapsulado. É a principal causa de meningite bacteriana, agora que uma vacina Hib eficaz está em uso. Além dos cerca de 6 mil casos de meningite, anualmente a bactéria *S. pneumoniae* causa 500 mil casos de pneumonia e milhões de casos de otite média dolorosa (dor de ouvido). A maioria dos casos de meningite pneumocócica ocorre entre crianças com idades entre 1 mês e 4 anos. Para uma doença bacteriana, a taxa de mortalidade é muito alta: cerca de 30% em crianças e 80% em idosos.

Uma vacina conjugada, modelada após a vacina Hib, foi introduzida. Ela é recomendada para crianças com idade inferior a 2 anos (ver Tabela 18.3, p. 495). Um efeito colateral útil dessa vacina é que ela resulta em cerca de 6 a 7% de redução dos casos de otite média. O grande número de sorotipos do pneumococo torna difícil o desenvolvimento de vacinas contra todos eles.

Um sério problema relacionado à meningite e a outras doenças causadas pelo pneumococo é o aparecimento crescente de linhagens resistentes a antibióticos.

Diagnóstico e tratamento dos tipos mais comuns de meningite bacteriana

Um diagnóstico de meningite bacteriana requer uma amostra de líquido cerebrospinal obtida por meio de punção lombar, ou *spinal tap* (**Figura 22.4**). Uma simples coloração de Gram geralmente é útil; ela com frequência será capaz de determinar a identidade do patógeno com fidelidade considerável. Culturas também são feitas a partir do líquido. Para esse propósito, é necessária uma manipulação rápida e cuidadosa, uma vez que muitos dos prováveis patógenos são bastante sensíveis e não sobreviverão por muito tempo à estocagem e até mesmo a variações de temperatura. Os tipos de testes sorológicos usados com mais frequência conduzidos com LCS são os testes de aglutinação em látex. Os resultados estão disponíveis em cerca de 20 minutos. Entretanto, um resultado negativo não elimina a possibilidade de patógenos bacterianos menos comuns ou de causas não bacterianas estarem associadas à doença.

A meningite bacteriana oferece risco à vida e se desenvolve rapidamente. Portanto, o tratamento imediato de qualquer tipo de meningite bacteriana é fundamental, e a quimioterapia de casos suspeitos, em geral, é iniciada antes que a identificação do patógeno seja concluída. As cefalosporinas de amplo espectro de terceira geração costumam ser a primeira opção de antibióticos; alguns especialistas recomendam incluir a vancomicina. Assim que a identificação é confirmada, ou mesmo quando a sensibilidade ao antibiótico é determinada pelas culturas, o tratamento com antibiótico pode ser alterado. Os antibióticos também são de grande valor para proteger os contatos do paciente contra a disseminação de um surto.

Listeriose

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo gram-positivo conhecido por causar natimortos e doença neurológica em animais muito

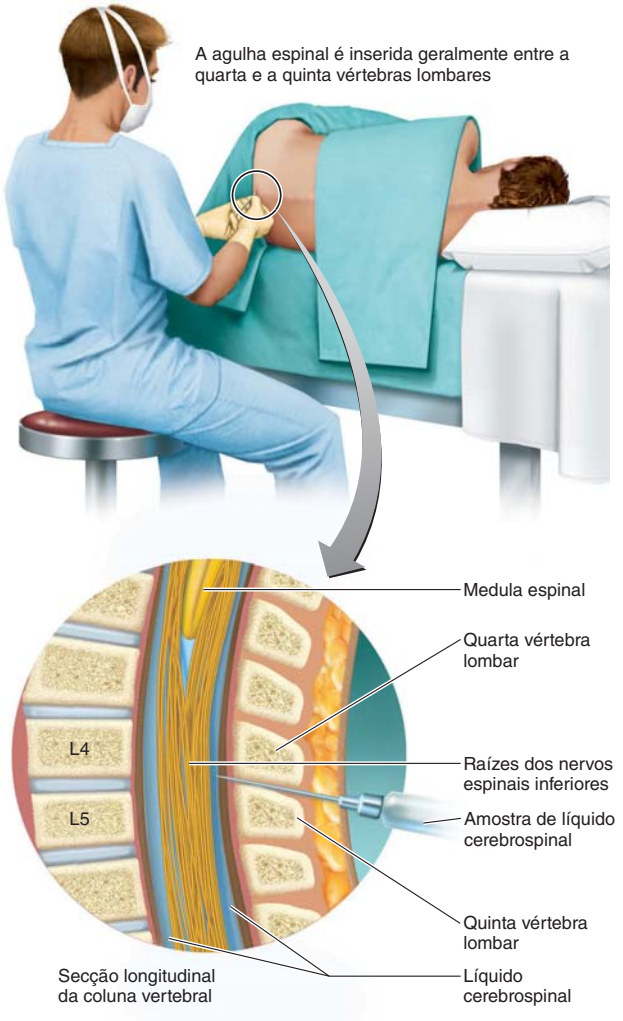


Figura 22.4 Punção lombar. Doenças que afetam o sistema nervoso central, como a meningite, geralmente requerem uma punção lombar para o diagnóstico. Uma agulha é inserida entre as duas vértebras da região inferior da espinha dorsal. Uma amostra do líquido cerebrospinal, que está contido no espaço subaracnóideo (ver Figura 22.2), é retirada para o exame de laboratório.

P Microscopicamente, o que você veria no LCS de uma pessoa saudável? E de uma pessoa com meningite meningocócica?

antes de ser reconhecido como causador de doença humana. Excretado nas fezes de animais, é amplamente distribuído no solo e na água. O nome é derivado da proliferação dos monócitos (tipo de leucócito) encontrados em alguns animais infectados pelo bacilo. Nos últimos anos, a doença **listeriose** passou de doença de importância muito limitada a uma grande preocupação à indústria de alimentos e às autoridades de saúde. Desde a introdução da vacina Hib, a listeriose tornou-se a quarta causa mais comum de meningite bacteriana.

A doença aparece em duas formas básicas: em adultos infectados e como infecção em fetos e recém-nascidos. Nos adultos humanos, ela normalmente é uma doença branda, em geral sem sintomas, porém o micróbio algumas vezes invade o SNC, causando a meningite. Isso é muito provável de acontecer com pessoas cujo sistema imune esteja comprometido, como pessoas com câncer, diabetes ou Aids, ou que estejam tomando medicamentos imunossupressores. Ocasionalmente, *L. monocytogenes* invade a corrente sanguínea e causa uma ampla variedade de condições de doença, sobretudo sepse. Em geral, indivíduos em recuperação ou de aparência saudável disseminam indefinidamente o patógeno nas fezes. Um fator importante de sua virulência é que, quando a *L. monocytogenes* é ingerida pelas células fagocíticas, ela não é destruída, podendo até proliferar dentro das células, principalmente no fígado. A bactéria também apresenta a capacidade incomum de se mover diretamente de um fagócito para outro vizinho (**Figura 22.5**).

A *L. monocytogenes* é especialmente perigosa quando infecta uma mulher grávida. A mulher geralmente sofre sintomas leves, parecidos com os de um resfriado. O feto, entretanto, pode ser infectado via placenta, geralmente resultando em aborto ou bebê natimorto. Em alguns casos, a doença não se manifesta até algumas semanas após o nascimento, em geral como meningite, o que pode resultar em dano significativo ao cérebro ou morte. A taxa de mortalidade infantil associada com esse tipo de infecção é de cerca de 60%.

Nos surtos humanos, o microrganismo é principalmente de origem alimentar. Ele, com frequência, é isolado de uma ampla variedade de alimentos; frios e laticínios prontos para o consumo têm estado envolvidos em vários surtos. A *L. monocytogenes* é um dos poucos patógenos capazes de crescer em temperaturas de refrigeração, o que pode resultar no aumento do seu número durante a vida útil do alimento na prateleira. A Food and Drug

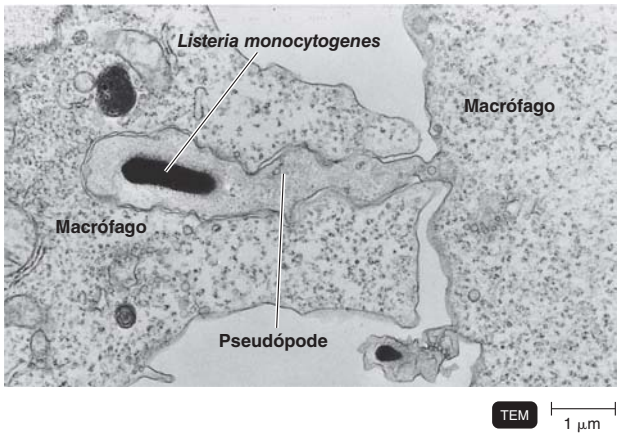


Figura 22.5 Disseminação célula a célula de *Listeria monocytogenes*, a causa da listeriose. Observe que a bactéria induziu o macrófago à direita, no qual ela residia, a formar um pseudópode, que agora é englobado pelo macrófago à esquerda. Em breve, o pseudópode será destacado, e o micróbio será transferido para o macrófago à esquerda.

P Como a listeriose é contraída?

Administration (FDA) aprovou recentemente o uso de um *spray* contendo bacteriófagos capazes de matar pelo menos 170 linhagens de *L. monocytogenes* em frios prontos para o consumo. Se houver a aprovação pelo consumidor, o *spray* pode ser um modelo para produtos similares para o controle de outros patógenos de origem alimentar.

Esforços para melhorar os métodos de detecção de *L. monocytogenes* nos alimentos estão em desenvolvimento. Um progresso considerável tem sido feito com meios de crescimento seletivo e testes bioquímicos rápidos. Entretanto, espera-se que, no fim das contas, as sondas de DNA e os testes sorológicos que usam anticorpos monoclonais sejam mais satisfatórios (ver Capítulo 10). O diagnóstico em seres humanos depende do isolamento e do cultivo do patógeno, geralmente do sangue ou do líquido cerebrospinal. A penicilina G é o antibiótico de escolha para o tratamento.

As causas microbianas da meningite e da encefalite estão resumidas em Doenças em foco 22.1.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a meningite causada pelo patógeno *Listeria monocytogenes* muitas vezes está associada com a ingestão de alimentos refrigerados? **22-3**
- Qual fluido corporal é coletado como amostra para se realizar um diagnóstico de meningite bacteriana? **22-4**

Tétano

O agente causador do **tétano**, *Clostridium tetani*, é um bastonete gram-positivo anaeróbio obrigatório formador de endósporo. Ele é muito comum em solo contaminado com fezes de animais.

Os sintomas do tétano são causados por uma neurotoxina extremamente potente, a *tetanospasmina*, que é liberada após a morte e a lise das bactérias em crescimento (ver Capítulo 15). Ela penetra no SNC pelos nervos periféricos ou pelo sangue. As bactérias em si não se disseminam a partir do sítio de infecção e não há inflamação.

Em um trabalho normal do músculo, um impulso nervoso inicia a contração muscular. Ao mesmo tempo, o músculo oposto recebe um sinal para o relaxamento, de forma a não se opor à contração. A neurotoxina tetânica bloqueia a via de relaxamento para que ambos os conjuntos de músculos opostos se contraiam, resultando nos espasmos musculares característicos. Os músculos da mandíbula são afetados no início da doença, impedindo a abertura da boca, condição conhecida como *trismo*. Em casos extremos, devido aos espasmos dos músculos das costas, a cabeça e os calcanhares se inclinam para trás, condição chamada de *opistótono* (**Figura 22.6**). Progressivamente, outros músculos esqueléticos tornam-se afetados, incluindo aqueles envolvidos na deglutição. A morte resulta de espasmos dos músculos respiratórios.

Como o micróbio é um anaeróbio obrigatório, a ferida pela qual ele entra no organismo deve oferecer condições para o crescimento anaeróbio – por exemplo, ferimentos profundos higienizados de modo inadequado, como aqueles causados por pregos enferrujados (e, portanto, supostamente contaminados por sujeira). Os usuários de fármacos injetáveis apresentam alto risco: a higienização durante a injeção não é uma prioridade, e os fármacos muitas vezes estão contaminados. Todavia, muitos casos de tétano surgem a partir de ferimentos triviais, como sentar sobre uma tachinha, que são considerados muito insignificantes para procurar atendimento médico.

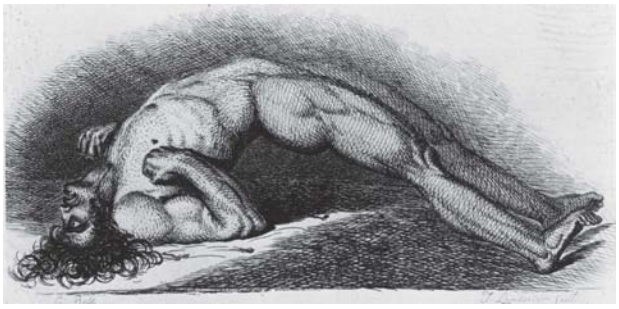


Figura 22.6 Um caso avançado de tétano. Desenho de um soldado britânico durante as guerras napoleônicas. Estes espasmos, conhecidos como opistótonos, podem resultar em fratura da espinha dorsal. (Desenho de Charles Bell, do Royal College of Surgeons, Edimburgo, Escócia).

P Qual é o nome da toxina que causa o opistótono?

Vacinas eficazes para o tétano estão disponíveis desde a década de 1940. Contudo, a vacinação contra essa doença nem sempre foi tão comum como é hoje, a qual faz parte da vacina DTaP padrão da infância (difteria, tétano e pertússis acelular). Hoje, cerca de 96% das crianças de 6 anos nos Estados Unidos apresentam boa imunidade, mas apenas cerca de 30% das pessoas de 70 anos a apresentam. A vacina antitetânica é um *toxoide*, uma toxina inativada que estimula a formação de anticorpos que neutralizam a toxina produzida pela bactéria. Um reforço é exigido a cada 10 anos para manter uma boa imunidade, mas muitas pessoas não tomam essas vacinas. Pesquisas sorológicas mostram que pelo menos 50% da população norte-americana não têm proteção adequada. De fato, 70% dos casos de tétano nos Estados Unidos ocorrem em pessoas com mais de 50 anos.

Caso clínico

Ao chegar ao departamento de emergência, o médico responsável observa os sintomas neurológicos de Patrícia e solicita uma punção lombar para a realização de cultura bacteriana e contagem celular. Enquanto realiza a punção lombar, o médico nota que o líquido cerebrospinal (LCS) da menina, o qual normalmente apresenta-se límpido em uma pessoa saudável, está sanguinolento e opaco. Os resultados laboratoriais revelam alta contagem de leucócitos, mas a cultura bacteriana retorna negativa.

Com base nesses resultados, qual diagnóstico diferencial pode ser realizado pelo médico?

Algumas nunca foram imunizadas, e outras perderam os níveis eficazes de anticorpos ao longo do tempo.

Mesmo assim, a imunização tornou o tétano uma doença rara nos Estados Unidos – geralmente menos de 50 casos por ano. Em 1903, 406 pessoas morreram de tétano por lesões relacionadas a fogos de artifício. (As explosões de fogos de artifício introduzem as partículas do solo profundamente no tecido humano.) Em todo o mundo, estima-se que 1 milhão de casos ocorram anualmente, e ao menos metade desses casos ocorre em recém-nascidos. Em muitas partes do mundo, o cordão umbilical cortado dos bebês é recoberto com materiais, como terra, argila e mesmo estrume de gado. As estimativas são de que a taxa de mortalidade do tétano seja de cerca de 50% nas regiões em desenvolvimento; nos Estados Unidos, a taxa é de cerca de 25%.

Quando um ferimento é grave o bastante para exigir atenção médica, o médico deve decidir se é necessário oferecer proteção contra o tétano. Em geral, não há tempo suficiente para a administração do toxoide para induzir a produção de anticorpos e bloquear a progressão da infecção, mesmo se administrado como reforço a um paciente previamente imunizado. Entretanto, uma imunidade temporária pode ser conferida pela *imunoglobulina antitetânica* (*TIG,* de *tetanus immune globulin*), preparada a partir do soro contendo anticorpos de seres humanos imunizados. (Antes da Primeira Guerra Mundial, muito antes de o toxoide tetânico se tornar disponível, preparações similares de anticorpos pré-formados, chamadas de *antissoro*, eram usadas. Produzidos ao inocular os cavalos, os antissoros eram muito eficazes em diminuir a incidência do tétano em pessoas feridas.)

A decisão de um médico para o tratamento depende, em grande parte, da extensão das lesões profundas e do histórico de imunização do paciente, que talvez não esteja consciente. As pessoas com ferimentos extensos que receberam previamente três doses ou mais do toxoide nos últimos 10 anos seriam consideradas protegidas, sem que qualquer ação fosse necessária. Para ferimentos extensos em pacientes com imunidade desconhecida ou baixa, a TIG seria administrada para oferecer proteção temporária. Além disso, a primeira de uma série de toxoides seria administrada para proporcionar uma imunidade mais permanente. Quando a TIG e o toxoide são injetados, diferentes locais devem ser usados para evitar que a TIG neutralize o toxoide. Os adultos recebem a vacina Td (tétano e difteria), que também reforça a imunidade contra a difteria. Para minimizar a produção de mais toxina, o tecido afetado que oferece condições de crescimento para o patógeno precisa ser removido, procedimento chamado de **desbridamento**, e antibióticos devem ser administrados. Entretanto, uma vez que a toxina tenha se fixado aos nervos, essa terapia é de pouco valor.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A vacina antitetânica é dirigida para a bactéria ou para a toxina produzida pela bactéria? **22-5**

Botulismo

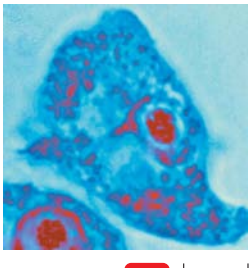
O **botulismo**, forma de intoxicação alimentar, é causado pelo *Clostridium botulinum*, um bacilo gram-positivo, anaeróbio obrigatório e formador de endósporos, encontrado no solo e em muitos sedimentos aquáticos. A ingestão de endósporos geralmente não causa problemas, como será explicado a seguir. Contudo, em ambientes anaeróbios, como aquele que se estabelece nos alimentos enlatados, o microrganismo produz uma exotoxina. Essa neurotoxina é altamente específica para a terminação sináptica do nervo, onde ela bloqueia a liberação de acetilcolina, substância química necessária para a transmissão dos impulsos nervosos pelas sinapses.

Pessoas acometidas pelo botulismo sofrem de *paralisia flácida* progressiva por 1 a 10 dias e podem morrer de falha cardíaca e respiratória. Náuseas sem febre podem anteceder os sintomas neurológicos. Os sintomas neurológicos iniciais variam, mas quase todos os pacientes apresentam visão borrada ou dupla. Outros sintomas incluem dificuldade de deglutição e fraqueza generalizada. O tempo de incubação varia, mas os sintomas geralmente aparecem em um ou dois dias. Como acontece com o tétano, a recuperação da doença não confere imunidade, pois a toxina muitas vezes não está presente em quantidades altas o bastante para ser efetivamente imunogênica.

O botulismo foi descrito pela primeira vez como doença clínica no início da década de 1800, quando ficou conhecida como a doença da salsicha (*botulus* é a palavra em latim que significa salsicha). O chouriço, o tipo geralmente envolvido, era produzido enchendo-se o estômago de um porco com sangue e carne moída, amarrando as extremidades, fervendo-o por um curto período e defumando-o sobre o fogão à lenha. O chouriço era, então, estocado à temperatura ambiente. Essa tentativa de preservação do alimento incluía a maioria dos requerimentos para um surto de botulismo. Esse procedimento destruía as bactérias competitivas, mas permitia que os endósporos termoestáveis do *C. botulinum* sobrevivessem e oferecia condições anaeróbias e um período de incubação para a produção da toxina.

Caso clínico

Um técnico de laboratório bastante atento suspeita ao visualizar a cultura negativa de Patrícia. Ele está convicto de que deve existir uma razão para a presença de pus no LCS da menina. O técnico realizou uma preparação a fresco da amostra de LCS (ver figura) na tentativa de identificar a presença microbiana no LCS de Patrícia.

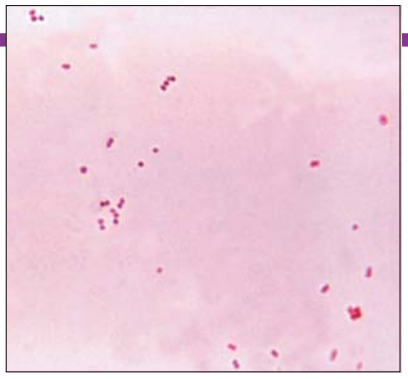


O que o técnico de laboratório observa na preparação a fresco do LCS? De que forma isso afeta o diagnóstico do médico?

DOENÇAS EM FOCO 22.1

Meningite e encefalite

Diagnóstico diferencial é o processo de identificação de uma doença a partir de uma lista de possíveis doenças que se encaixam no painel de informações derivado do exame do paciente. Um diagnóstico diferencial é importante para que se inicie o tratamento e para os testes laboratoriais. Por exemplo, um funcionário de uma creche no leste de Dakota do Norte, Estados Unidos, apresentou febre, erupções, cefaleia e dor abdominal. O paciente mostrou uma piora clínica precipitada e morreu no primeiro dia de hospitalização. Uma coloração de Gram do líquido cerebrospinal é mostrada na figura. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial das infecções que poderiam causar esses sintomas.



Coloração de Gram do líquido cerebrospinal.

LM 6 μm

Doença	Patógeno	Porta de entrada	Modo de transmissão	Tratamento	Prevenção
DOENÇAS BACTERIANAS					
Meningite por Haemophilus *influenzae*	*H. influenzae*	Trato respiratório	Infecção endógena; aerossol	Cefalosporina	Vacina capsular Hib
Meningite meningocócica	*Neisseria meningitidis*	Trato respiratório	Aerossol	Cefalosporina	Vacina capsular contra os sorotipos A,C, Y e W-135
Meningite pneumocócica	*Streptococcus pneumoniae*	Trato respiratório	Aerossol	Cefalosporina	Vacina de polissacarídeo
Listeriose	*Listeria monocytogenes*	Boca	Infecção de origem alimentar	Penicilina G	Pasteurização e cozimento dos alimentos
DOENÇAS FÚNGICAS					
Criptococose	*Cryptococcus neoformans, C. grubii, C. gattii*	Trato respiratório	Inalação de solo contaminado com esporos	Anfotericina B, flucitosina	Nenhum
DOENÇAS PROTOZOÓTICAS					
Meningoencefalite amebiana primária por amoeba	*Naegleria fowleri*	Mucosa nasal	Natação	Anfotericina B	Nenhum
Encefalite amebiana granulomatosa	*Acanthamoeba spp.; Balamuthia mandrillaris*	Membranas mucosas	Natação	Anfotericina B	Nenhum

A toxina botulínica é destruída pelo método mais comum de cozimento: ferver o alimento. Hoje, os embutidos raramente causam o botulismo, em grande parte porque são adicionados nitritos a eles. Os nitritos impedem que o *C. botulinum* se multiplique após a germinação dos endósporos.

A toxina botulínica não se forma em alimentos ácidos (em pH abaixo de 4,7). Esses alimentos ácidos, portanto, podem ser preservados de forma segura sem o uso de panela de pressão. Houve casos de botulismo após o consumo de alimentos ácidos que normalmente não teriam sustentado o crescimento dos organismos botulínicos; entretanto, a maioria desses episódios está relacionada ao crescimento de fungos, os quais metabolizaram uma quantidade suficiente de ácido para permitir o crescimento de *C. botulinum*.

Tipos de botulismo

Existem vários tipos sorológicos de toxinas botulínicas produzidas por diferentes linhagens do patógeno. Elas diferem consideravelmente em suas virulências e outros fatores.

A *toxina tipo A* provavelmente é a mais virulenta. Mortes pela toxina tipo A foram relatadas quando o alimento foi apenas provado, mas não engolido. É até mesmo possível absorver doses letais através de rupturas na pele enquanto se manipula amostras laboratoriais. Nos casos não tratados, a taxa de mortalidade é de 60 a 70%. O endósporo tipo A é o mais resistente ao calor de todas as linhagens de *C. botulinum*. Nos Estados Unidos, ele é encontrado principalmente na Califórnia, em Washington, no Colorado, no Oregon e no Novo México. O organismo tipo A

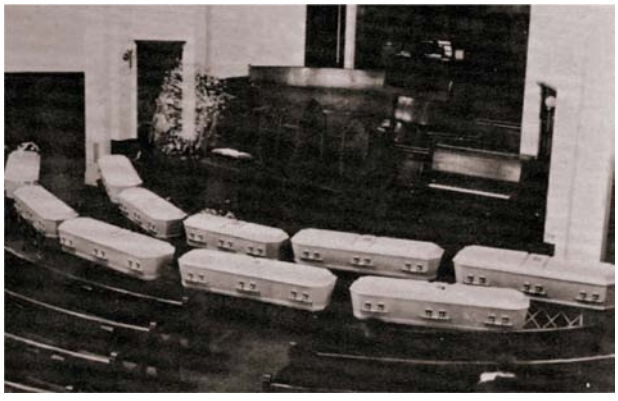


Figura 22.7 Funeral de uma família de Oregon aniquilada pelo botulismo em 1924. O surto foi causado por vagens preparadas em conserva caseira. Ao todo foram 12 mortes, mas dois funerais foram realizados em igrejas diferentes.

P Por que uma consequência tão drástica seria improvável de acontecer nos dias de hoje?

geralmente é proteolítico (a quebra das proteínas pelo clostrídio libera aminas com odores desagradáveis), mas o odor óbvio de deterioração nem sempre é aparente nos alimentos com baixo teor de proteínas, como o milho e o feijão (**Figura 22.7**).

A *toxina tipo B* é responsável pela maioria dos surtos europeus de botulismo, sendo o tipo mais comum no leste dos Estados Unidos. A taxa de mortalidade nos casos sem tratamento é de cerca de 25%. Os organismos do botulismo tipo B ocorrem nas linhagens proteolíticas e não proteolíticas.

A *toxina tipo E* é produzida pelos organismos do botulismo que geralmente são encontrados nos sedimentos marinhos ou lacustres. Portanto, os surtos com frequência envolvem mariscos e são muito comuns no Noroeste Pacífico, no Alasca e na região dos Grandes Lagos, nos Estados Unidos. O endósporo do botulismo tipo E é menos resistente ao calor do que aqueles das outras linhagens e, em geral, é destruído por fervura. O tipo E é não proteolítico, de modo que a probabilidade de se detectar a deterioração pelo odor em alimentos com alto teor de proteínas, como o peixe, é mínima. O patógeno também é capaz de produzir toxina em temperaturas de refrigeradores e exige condições anaeróbias menos rigorosas para o crescimento.

Incidência e tratamento do botulismo

O botulismo não é uma doença comum. Apenas alguns casos são registrados por ano, mas surtos em encontros sociais ou restaurantes ocasionalmente envolvem 20 a 30 casos. Cerca de metade dos casos são tipo A, e os tipos B e E representam a outra metade. Pessoas nativas do Alasca provavelmente apresentam a maior taxa de botulismo no mundo, em grande parte do tipo E. O problema surge dos métodos de preparação de alimentos, que refletem uma tradição cultural de evitar o uso de combustíveis escassos para o aquecimento ou o cozimento. Por exemplo, um alimento envolvido nos surtos de botulismo no Alasca é o muktuk. O muktuk é preparado fatiando as nadadeiras de focas ou baleias em tiras, deixando-as secar por alguns dias. Para deixá-las mais macias, elas são estocadas anaerobiamente em um recipiente com óleo de foca por várias semanas, até quase a putrefação.

Os organismos do botulismo parecem incapazes de competir com sucesso com a microbiota intestinal normal, de modo que a produção da toxina pelas bactérias ingeridas quase nunca causa botulismo em adultos. Entretanto, a microbiota intestinal dos bebês não está bem estabelecida, e eles podem sofrer de **botulismo do lactente**. Cerca de 100 casos ocorrem por ano nos Estados Unidos, várias vezes mais do que qualquer outra forma de botulismo. Embora os bebês tenham ampla oportunidade de ingerir solo e outros materiais contaminados com os endósporos do organismo, muitos casos registrados foram associados ao mel. Endósporos de *C. botulinum* são recuperados com certa frequência do mel, e uma dose de apenas 2 mil bactérias já pode ser letal. A recomendação é não fornecer mel a bebês com menos de um ano de idade; não há problema para crianças mais velhas nem para adultos com microbiota intestinal normal. Para o tratamento do botulismo do lactente, uma preparação especial encontra-se disponível, a *BabyBIG*. O acrônimo BIG representa imunoglobulina botulínica (do inglês, *botulism immune globulin*). A imunoglobulina consiste em anticorpos contra a toxina botulínica derivados de fontes humanas.

O botulismo é diagnosticado por meio da inoculação de camundongos com amostras de soro, fezes ou vômito do paciente (**Figura 22.8**). Diferentes grupos de camundongos são imunizados com antitoxina tipo A, B ou E. Todos os camundongos são, em seguida, inoculados com a toxina de teste; se, por exemplo, os animais protegidos pela antitoxina A forem os únicos sobreviventes, então a toxina é do tipo A. A presença da toxina em alimentos pode ser identificada de forma similar por meio da inoculação de camundongos.

O patógeno do botulismo também pode crescer em ferimentos de um modo semelhante ao clostrídio causador do téta-

Figura 22.8 Diagnóstico do botulismo pela identificação do tipo de toxina botulínica. Para determinar se a toxina botulínica está presente, os camundongos são injetados com a porção líquida dos extratos do alimento ou de culturas livres de células. Se os camundongos morrerem dentro de 72 horas, a toxina está presente. Para determinar o tipo específico da toxina, grupos de camundongos são passivamente imunizados com o antissoro específico para o *C. botulinum* dos tipos A, B ou E. Por exemplo, se um grupo de camundongos recebendo uma antitoxina específica sobrevive e os outros camundongos morrem, o tipo de toxina no alimento ou na cultura foi identificado.

P Quais são os sintomas do botulismo?

(a) Hanseníase tuberculoide (neural)

(b) Hanseníase lepromatosa (progressiva)

Figura 22.9 Lesões da hanseníase. (a) A área despigmentada da pele circundada por uma borda de nódulos é típica da hanseníase tuberculoide (neural). **(b)** Se o sistema imune falha em controlar a doença, o resultado é a hanseníase lepromatosa (progressiva). Esta mão gravemente deformada mostra o dano tecidual progressivo às partes mais frias do corpo, típico desse estágio avançado.

P Que forma da hanseníase é mais provável de ocorrer em pessoas imunossuprimidas? Por quê?

no ou da gangrena gasosa (ver Capítulo 23). Esses episódios de **botulismo em ferimentos** ocorrem ocasionalmente.

O tratamento do botulismo depende muito dos cuidados de suporte. A recuperação requer que as terminações nervosas se regenerem. Portanto, ela ocorre devagar. Assistência respiratória prolongada pode ser necessária, e algum dano neurológico pode persistir por meses. Os antibióticos quase não têm utilidade, porque a toxina é pré-formada. As antitoxinas destinadas à neutralização das toxinas A, B e E encontram-se disponíveis e geralmente são administradas em conjunto. Essa antitoxina trivalente não afetará a toxina que já se encontra aderida às terminações nervosas e provavelmente é mais efetiva para o tipo E do que para os tipos A e B. A antitoxina utilizada em adultos é derivada de cavalos e apresenta efeitos adversos severos, incluindo a *doença do soro* (imunocomplexos formados a partir da reação com antígenos presentes na antitoxina) e potencial anafilaxia.

A toxina letal do botulismo (Botox) tem usos terapêuticos para várias condições clínicas, como cefaleias crônicas. Ela também é útil no alívio de contrações musculares dolorosas em condições como a paralisia cerebral, doença de Parkinson e esclerose múltipla. As injeções na região dos ferimentos faciais impedem os movimentos musculares durante a cicatrização e resultam na formação de uma cicatriz mais apresentável. A toxina foi aprovada para controlar espasmos involuntários das pálpebras (blefaroespasmo), olhos cruzados (estrabismo) e até mesmo suor excessivo (hiperidrose). Este último uso, mesmo exigindo duas dispendiosas injeções por ano, impede o suor nas axilas, sendo o preferido das modelos profissionais para auxiliar na proteção das roupas de alto custo desenhadas por estilistas famosos. Entretanto, a aplicação mais difundida tem sido puramente cosmética: injeções periódicas locais de Botox para eliminar as rugas da testa (marcas de expressão).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O nome *botulismo* é derivado do fato de que a salsicha era o alimento mais comumente associado aos casos da doença. Por que a salsicha nos dias de hoje raramente é uma causa de botulismo? **22-6**

Hanseníase

Mycobacterium leprae provavelmente é a única bactéria capaz de crescer no sistema nervoso periférico. Essa distinção, no entanto, provavelmente é compartilhada pela bactéria recém-descoberta (em 2008) *M. lepromatosis*, também associada à hanseníase, de ocorrência principal no México e no Caribe. *M. leprae* foi isolada e identificada pela primeira vez por volta de 1870 por Gerhard A. Hansen, da Noruega; a sua descoberta foi uma das primeiras conexões realizadas entre uma bactéria específica e uma doença. A **doença de Hansen**, ou **hanseníase**, é o nome mais formal da **lepra**; muitas vezes, é utilizado para se evitar a pronúncia do nome temido.

Esta bactéria apresenta temperatura ótima de crescimento de 30°C e mostra preferência pelas regiões mais frias e externas do corpo humano. Ela sobrevive à ingestão pelos macrófagos e, por fim, invade as células da bainha de mielina do sistema nervoso periférico, onde a sua presença causa danos aos nervos, devido à resposta imune celular. Estima-se que *M. leprae* tenha um tempo de geração muito longo, cerca de 12 dias. *M. leprae* e *M. lepromatosis* nunca foram cultivados em meios artificiais. Descobriu-se que os tatus são uma maneira útil de cultivar o bacilo da hanseníase; eles apresentam uma temperatura de 30 a 35°C e muitas vezes são infectados na natureza. Hoje, esses animais são muito comuns nos estados mais quentes dos Estados Unidos, desde o Texas até a Flórida. Diversas pessoas contraíram hanseníase a partir do contato com tatus no Estado do Texas. Provavelmente, hoje a forma mais eficiente de se cultivar a bactéria *M. leprae* seja por meio da inoculação das patas de camundongos *nude* (ver Figura 19.12, p. 533). A possibilidade de cultivar a bactéria em um animal é inestimável para a avaliação de fármacos quimioterápicos.

A hanseníase ocorre em duas formas principais (embora formas limítrofes também sejam reconhecidas), que, aparentemente, refletem a eficácia do sistema imune celular do hospedeiro. A *forma tuberculoide* (*neural*) é caracterizada por áreas da pele que perderam a sensibilidade e estão circundadas por uma borda de nódulos (**Figura 22.9a**). Essa forma da doença é praticamente a mesma que a *paucibacilar* no sistema de classifica-

ção da hanseníase da OMS. A doença tuberculoide ocorre em pessoas que apresentam reações imunes efetivas. A recuperação algumas vezes ocorre de forma espontânea.

Na *forma lepromatosa* (*progressiva*) da hanseníase (muito parecida com a *multibacilar* no sistema da OMS), células da pele são infectadas, e nódulos desfigurantes formam-se por todo o corpo. Pacientes com esse tipo de hanseníase têm o mínimo de resposta imune celular eficaz, e a doença já progrediu do estágio tuberculoide. As membranas mucosas do nariz tendem a se tornar afetadas, e uma aparência de face de leão está associada com esse tipo de hanseníase. Deformações da mão em forma de garra e necrose considerável do tecido podem ocorrer (Figura 22.9b). A progressão da doença é imprevisível, e remissões podem se alternar com rápida deterioração.

O modo exato de transmissão do bacilo da hanseníase é incerto, mas os pacientes com hanseníase lepromatosa liberam grandes quantidades do bacilo em suas secreções nasais e nos exsudatos (material de exsudação) de suas lesões. A maioria das pessoas provavelmente adquire a infecção quando as secreções contendo o patógeno entram em contato com suas mucosas nasais. Entretanto, a hanseníase não é muito contagiosa, sendo muitas vezes transmissível apenas entre pessoas que têm um contato prolongado ou íntimo. O tempo desde a infecção até o aparecimento dos sintomas geralmente é medido em anos, embora as crianças possam apresentar um período menor de incubação. A morte geralmente não é decorrente da hanseníase em si, mas sim de complicações, como a tuberculose.

Muito do medo da hanseníase pelo público pode ser atribuído às referências históricas e bíblicas da doença. Na Idade Média, as pessoas com hanseníase eram rigidamente excluídas da sociedade europeia normal e, algumas vezes, portavam sinos para que as outras pessoas as evitassem. Esse isolamento talvez tenha contribuído para o desaparecimento quase completo da doença na Europa. Contudo, os pacientes com hanseníase não são mais mantidos em isolamento, pois em poucos dias podem se tornar não contagiosos pela administração de fármacos sulfonas. O National Leprosy Hospital, em Carville, Louisiana, costumava abrigar várias centenas de pacientes, mas foi fechado, em 1999. A maioria dos pacientes atualmente é tratada em clínicas médicas, de forma ambulatorial.

O número de casos de hanseníase nos Estados Unidos está aumentando progressivamente. Hoje, cerca de 100 casos são registrados por ano. A maioria é importada de imigrantes infectados oriundos de países endêmicos; a doença geralmente é encontrada nos climas tropicais. Milhões de pessoas, grande parte delas na Ásia, na África e no Brasil, sofrem de hanseníase atualmente, e mais de meio milhão de novos casos é registrado a cada ano.

O teste diagnóstico padrão para a hanseníase consiste em uma *amostra de biópsia de pele* retirada da margem de uma lesão ativa. A interpretação dessa amostra de forma confiável, o reconhecimento de danos teciduais característicos e a identificação do bacilo acidorresistente dentro dos nervos requerem um patologista experiente. Procedimentos associados, como o *esfregaço de raspado intradérmico* (*slit-skin*), podem ser usados para enumerar as bactérias acidorresistentes na pele infectada. Um método desenvolvido recentemente consiste em um exame de sangue de baixo custo para a identificação da hanseníase, que pode detectar a infecção precocemente, entre 9 a 12 meses, antes do início dos sintomas clínicos mais prejudiciais. Esse teste foi aprovado para uso no Brasil.

A dapsona (sulfona), a rifampicina e a clofazimina, corante solúvel em gordura, são os principais fármacos utilizados para o tratamento, geralmente em combinação. O regime de tratamento do OMS para a hanseníase paucibacilar exige 6 meses; para a forma multibacilar, o tratamento é estendido a 24 meses. Uma vacina tornou-se comercialmente disponível na Índia, em 1998. Ela é usada como suplemento à quimioterapia. Outras vacinas que poderiam ser úteis na prevenção estão sendo testadas. Uma descoberta encorajadora é que a vacina *Bacillus* Calmete-Guérin (BCG) para a tuberculose (também causada por uma espécie de *Mycobacterium*) oferece alguma proteção contra a hanseníase.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os camundongos *nude* e os tatus são importantes para o estudo da hanseníase? **22-7**

Doenças virais do sistema nervoso

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **22-8** Discutir a epidemiologia da poliomielite, raiva e encefalite por arbovírus, incluindo o modo de transmissão, a etiologia e os sintomas da doença.
- **22-9** Comparar as vacinas Sabin e Salk contra a pólio.
- **22-10** Comparar os tratamentos pré-exposição e pós-exposição contra a raiva.
- **22-11** Explicar como a encefalite por arbovírus pode ser prevenida.

A maioria dos vírus que afeta o sistema nervoso alcança esse sítio através da corrente sanguínea ou do sistema linfático. Entretanto, alguns vírus podem penetrar os axônios dos nervos periféricos e se mover em direção ao SNC.

Poliomielite

A **poliomielite** (**pólio**) é mais conhecida como causa de paralisia. Entretanto, a forma paralítica da poliomielite provavelmente afeta menos de 1% dos infectados com o *poliovírus*. A grande maioria dos casos é assintomática ou exibe sintomas brandos, como cefaleia, dor de garganta, febre e náusea.

A pólio surgiu pela primeira vez nos Estados Unidos em um surto em Vermont, no verão de 1894. Após esse surto, por décadas o país foi aterrorizado por epidemias nas estações de verão. Esses surtos anuais afetavam cada vez mais os adolescentes e os adultos jovens, e o número de casos de paralisia aumentava rapidamente. Muitas vítimas morreram à medida que os músculos respiratórios eram paralisados, e milhares de crianças e jovens perderam os movimentos das extremidades permanentemente. Posteriormente, no século XX, o desenvolvimento do pulmão de aço (**Figura 22.10**) permitiu a sobrevivência de milhares de pessoas com paralisia respiratória.

Por que essa doença surgiu tão de repente? A resposta é paradoxal – provavelmente por causa das melhorias no saneamento. O principal modo de transmissão é a ingestão de água

contaminada com fezes contendo o vírus. A melhoria do saneamento adiou a exposição aos poliovírus nas fezes para depois que a proteção oferecida pelos anticorpos maternos tivesse enfraquecido. Durante algum tempo, a exposição ao poliovírus era frequente (e ainda é em determinadas regiões do mundo que apresentam condições de saneamento inadequadas). Os lactentes geralmente eram expostos ao poliovírus enquanto ainda eram protegidos pelos anticorpos maternos. O resultado muitas vezes era um caso assintomático da doença e uma imunidade para toda a vida. Quando a infecção é atrasada até a adolescência ou o início da fase adulta, a forma paralítica da doença aparece com mais frequência.

Durante a década de 1980, muitos adultos de meia-idade que tiveram pólio quando crianças começaram a mostrar fraqueza muscular, hoje chamada de *síndrome pós-pólio*. Isso pode estar associado à morte das células nervosas que originalmente sobreviveram à pólio. Felizmente, a doença progride de modo extremamente lento.

Como a infecção se inicia através da ingestão do vírus, as principais áreas de multiplicação são a garganta e o intestino delgado. Isso é responsável pela dor de garganta e pela náusea observadas no início da doença. Em seguida, o vírus invade as tonsilas e os linfonodos do pescoço e do íleo (a porção terminal do intestino delgado). Dos linfonodos, o vírus entra na corrente sanguínea, resultando em *viremia.* Em grande parte dos casos, a viremia é apenas transitória, a infecção não progride fora do sistema linfático, e a doença clínica não se desenvolve. Entretanto, se a viremia for persistente, o vírus, enfim, penetra nas paredes dos capilares e entra no SNC. Uma vez no SNC, o vírus apresenta alta afinidade pelas células nervosas, particularmente pelos neurônios motores na porção superior da medula espinal. Ele não infecta os nervos periféricos ou os músculos. Quando o vírus se multiplica dentro do citoplasma dos neurônios motores, as células morrem, e ocorre a paralisia. A morte pode ser decorrente de uma falha respiratória.

Diagnóstico

A pólio geralmente é diagnosticada pelo isolamento do vírus das fezes e das secreções da garganta. Culturas de células podem ser inoculadas, e os efeitos citopáticos nas células podem ser observados (ver Tabela 15.4, p. 432).

Vacinas

Existem três sorotipos diferentes de poliovírus: tipos 1, 2 e 3. A imunidade deve ser conferida para todos os três.

Dois tipos diferentes de vacinas encontram-se disponíveis. Em 1955, foi introduzida a *vacina Salk* (assim denominada em homenagem a Jonas Salk, que desenvolveu a vacina). Ela consiste nos três tipos de vírus que foram inativados (mortos) pelo tratamento com formalina. Vacinas desse tipo, chamadas de *vacinas contra pólio inativadas* (*IPV*, de *inactivated polio vaccines*), requerem uma série de injeções. Uma versão de potência reforçada foi introduzida, em 1988.

O outro tipo de vacina, introduzido em 1963, contém linhagens vivas e atenuadas (enfraquecidas) do vírus em uma suspensão de administração oral. Essa vacina, chamada de *Sabin,* em homenagem ao seu desenvolvedor (Albert Sabin), é mais comumente chamada de *vacina oral contra a pólio* (*OPV*, de *oral polio vaccine*). Ela é trivalente (*tOPV*) e contém os três tipos de poliovírus. Sua produção apresenta baixo custo e ela é mais simples de ser administrada, uma vez que não requer profissionais treinados e materiais essenciais para a aplicação de injeções estéreis e seguras. Essa vacina mimetiza uma infecção real e induz uma imunidade excepcional, provavelmente vitalícia, embora o seu uso não seja indicado para indivíduos imunodeficientes. O vírus vivo também é eliminado pelo indivíduo vacinado e atua imunizando indiretamente outras pessoas dentro de sua comunidade. Entretanto, essa disseminação do vírus pode apresentar uma grave desvantagem – as linhagens atenuadas podem ocasionalmente apresentar uma reversão da virulência e provocar a doença. A incidência dessa reversão varia de acordo com a região, mas geralmente é de cerca de 1 caso a cada 750 mil indivíduos vacinados.

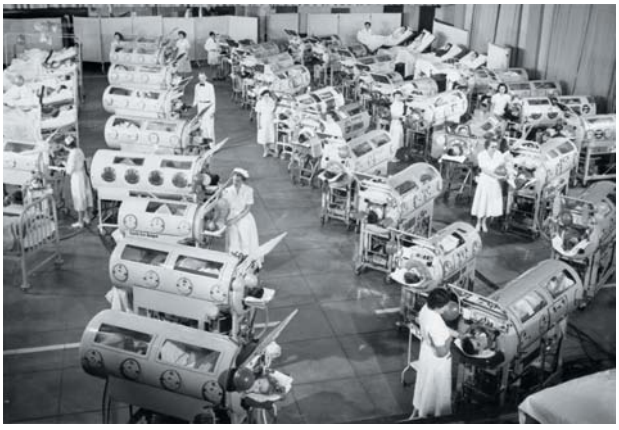


Figura 22.10 Pacientes com pólio nos pulmões de aço. Muitos pacientes com pólio somente eram capazes de respirar com o auxílio de respiradores artificiais. Cerca de 6 a 8 sobreviventes destas epidemias de pólio ainda utilizam estas máquinas, pelo menos parte do tempo. Outros são capazes de utilizar aparelhos de auxílio respiratório portáteis.

P Qual é o percentual de casos de pólio que resulta em paralisia?

O histórico de vacinação contra a pólio nos Estados Unidos se iniciou com o uso da vacina Salk IPV, a primeira a se tornar disponível. Quando a OPV foi licenciada, em 1963, suas vantagens, principalmente aquelas relacionadas à administração, levaram a uma adoção quase universal da formulação. Contudo, as elevadas taxas de vacinação finalmente levaram ao desaparecimento da doença – com a exceção de alguns casos anuais que eram causados pelos vírus vacinais (**Figura 22.11**). No ano 2000, os Estados Unidos voltaram a recomendar o uso da IPV no lugar da OPV.

As pesquisas em vacinas contra a pólio continuam, principalmente para a introdução em regiões menos desenvolvidas. Algumas perspectivas buscam a utilização da IPV de uma maneira menos dispendiosa, embora com eficácia ligeiramente menor, por meio da administração de apenas um quinto da dose padrão. Essa dose seria administrada na pele, em vez de no músculo, através de um dispositivo experimental sem agulha. Além disso, existem alguns ensaios clínicos em andamento em determinadas regiões, utilizando uma versão mais imunogênica da OPV, que

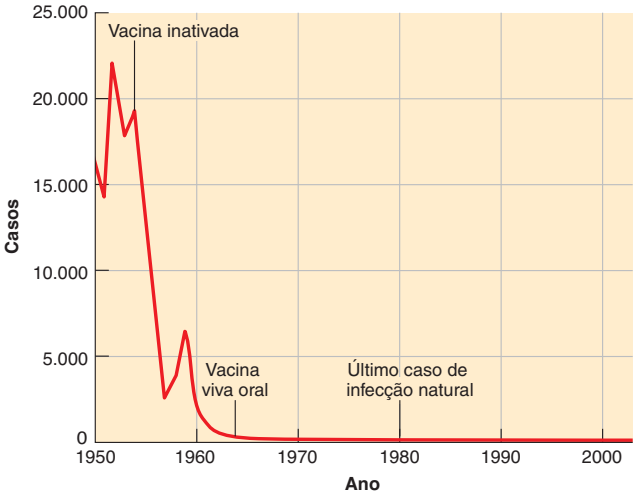


Figura 22.11 Incidência anual de poliomielite nos Estados Unidos. A pólio decorrente da infecção por vírus selvagens foi praticamente eliminada no mundo desenvolvido. Uma campanha global para erradicar a doença foi lançada em 1988. Ainda é questionável se ela pode ser erradicada completamente das regiões menos desenvolvidas do mundo.

Fonte: CDC.

P Por que é possível erradicar a pólio e não o tétano?

consiste apenas no tipo 1, ou nos tipos 1 e 3, do poliovírus. Isso pode permitir o uso prolongado da OPV.

Epidemiologia e esforços de erradicação

Na epidemiologia do poliovírus, o vírus *selvagem* (*WPV*, de *wild-type poliovirus*), de ocorrência natural, é distinto do vírus *vacinal* (*VDPV, de vaccine-derived poliovirus*). O VDPV é um vírus vacinal atenuado que apresentou reversão de sua virulência e está em circulação.

A OMS lançou uma campanha, em 1988, que tinha como meta a erradicação da pólio até o ano 2000. A vacina utilizada foi a tOPV. Embora o objetivo da erradicação não tenha sido alcançado, foram realizados grandes avanços, e no ano 2000 o número de casos relatados havia decaído em 99%. Outro fato animador foi a extinção do poliovírus WPV 2 – indicando que, sim, a erradicação pode ser possível. Contudo, por diversas razões, reservatórios persistentes do WPV ainda se mantêm em algumas áreas, principalmente no Paquistão, Índia, Afeganistão e Nigéria. Um fator importante tem sido a relativa ineficiência da tOPV em áreas que apresentam condições de saneamento inadequadas e diarreia generalizada. Crianças desnutridas podem apresentar fraca resposta à vacina. Isso tem provocado a contínua circulação dos tipos 1 e 3 do WPV, os quais são introduzidos em áreas onde a população tem imunidade insuficiente. Um problema adicional tem sido a emergência do VDPV em circulação, causando poliomielite paralítica. Está se tornando cada vez mais claro que uma vez que o WPV tenha sido erradicado, será necessária a descontinuação do uso da OPV. Hoje, a maioria dos países que são capazes de pagar pelo custo da IPV e que têm a infraestrutura para distribuí-la, utilizam exclusivamente esta vacina.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a pólio paralítica é mais provável de ocorrer do que a infecção assintomática ou branda nas regiões com altos padrões de saneamento? **22-8**
- Por que a vacina Sabin oral da pólio é mais eficaz do que a vacina Salk injetada? **22-9**

Raiva

A **raiva** é uma doença que quase sempre resulta em encefalite fatal. O agente causador é o *vírus da raiva*, membro do gênero *Lyssavirus*, que apresenta morfologia característica em forma de projétil (ver Figura 13.18a e discussão na p. 378). Os *Lyssavirus* (*lyssa*, prefixo derivado da palavra grega que significa delírio) são vírus de RNA de fita simples sem capacidade revisora (*proofreading*), e as linhagens mutantes desenvolvem-se rapidamente. Em todo o mundo, os seres humanos geralmente são infectados pelo vírus da raiva através da mordedura de um animal infectado, que contém o vírus em sua saliva – sobretudo cães. Em raras ocasiões, o vírus pode ser transmissível através de abrasões na pele íntegra, podendo atravessar as membranas mucosas do nariz, boca e até mesmo dos olhos. O vírus prolifera no SNP e se move, fatalmente, em direção ao SNC (**Figura 22.12**). Nos Estados Unidos, a causa mais comum da raiva é uma variante do vírus encontrada em morcegos de pelo prateado. (Animais domésticos têm alta taxa de vacinação.) Como as mortes por raiva são frequentemente diagnosticadas de modo inadequado, o rastreamento indicou que vários casos da doença foram causados por tecidos transplantados, sobretudo córneas.

A raiva difere de outras doenças, uma vez que seu período de incubação geralmente é longo o bastante para permitir que a imunidade se desenvolva a partir da vacinação pós-exposição. A resposta imune natural é ineficaz, pois os vírus são introduzidos em números muito baixos nos ferimentos para estimulá-

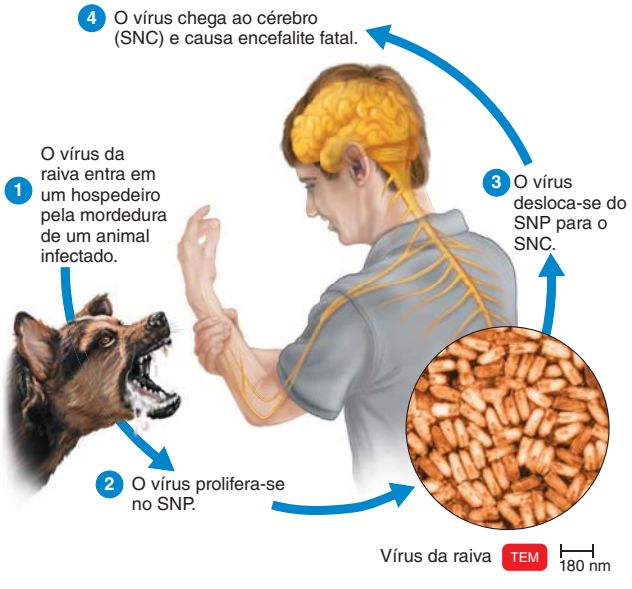


Figura 22.12 Patologia da infecção pela raiva.

P Qual é o tratamento pós-exposição para a raiva?

-la de maneira adequada; além disso, os vírus não trafegam na corrente sanguínea ou no sistema linfático, onde o sistema imune poderia responder de maneira mais eficiente. Inicialmente, o vírus multiplica-se no músculo esquelético e no tecido conectivo, onde permanece localizado por períodos que se estendem de dias a meses. Em seguida, ele penetra em um neurônio motor e se desloca, a uma taxa de 15 a 100 mm por dia, ao longo dos nervos periféricos até o SNC, onde causa encefalite. Em alguns casos extremos, períodos de incubação de até seis anos foram registrados, mas a média é de 30 a 50 dias. Mordeduras em regiões ricas em fibras nervosas, como as mãos e a face, são muito perigosas, e o período de incubação resultante tende a ser curto.

Uma vez que o vírus entra nos nervos periféricos, ele não está acessível ao sistema imune até que as células do SNC comecem a ser destruídas, o que dispara uma resposta imune ineficaz e tardia.

Os sintomas iniciais são leves e variados, assemelhando-se aos de várias infecções comuns. Quando o SNC é envolvido, o paciente tende a alternar entre períodos de agitação e de serenidade. Nesse momento, um sintoma frequente é o espasmo dos músculos da boca e da faringe, que ocorre quando o paciente é exposto a correntes de ar ou engole líquidos. Na realidade, até mesmo o simples ato de ver ou pensar em água pode disparar os espasmos – daí o nome comum *hidrofobia* (medo de água). Os estágios finais da doença resultam em dano extenso às células nervosas do cérebro e da medula espinal.

Animais com **raiva furiosa** (**clássica**) apresentam-se inicialmente agitados e, em seguida, ficam altamente excitáveis e tentam morder qualquer coisa ao seu alcance. O comportamento de morder é essencial para manter o vírus na população animal. Os seres humanos também exibem sintomas similares de raiva, até mesmo mordendo outras pessoas. Quando a paralisia se estabelece, o fluxo da saliva aumenta à medida que a deglutição se torna difícil, e o controle nervoso é progressivamente perdido. A doença é quase sempre fatal em poucos dias.

Alguns animais sofrem de **raiva paralítica** (**muda**), na qual apenas é observada uma excitabilidade mínima. Essa forma é muito comum nos gatos. O animal permanece relativamente tranquilo e até mesmo alheio a seu ambiente, mas pode atacar irritadamente, se acariciado. Uma manifestação similar de raiva ocorre em seres humanos e é muitas vezes diagnosticada erroneamente como síndrome de Guillain-Barré, forma de paralisia que costuma ser transitória, mas algumas vezes pode ser fatal, ou outras condições neurológicas. Existe alguma especulação de que as duas formas da doença podem ser causadas por formas levemente diferentes do vírus.

Diagnóstico

A raiva normalmente é diagnosticada em laboratório por meio da detecção de antígenos virais utilizando o **teste de anticorpo fluorescente direto** (**DFA**, de *direct fluorescent-antibody*), o qual tem sensibilidade em torno de 100% e alta especificidade. Esse teste pode ser realizado em amostras de saliva, sangue, LCS e pele; amostras pós-morte geralmente são coletadas do cérebro. Para as regiões menos desenvolvidas do mundo, o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) desenvolveu recentemente um **teste imuno-histoquímico rápido** (***RIT***, de *rapid immunohistochemical test*). Ele requer apenas o uso de um microscópio óptico comum, e tem sensibilidade e especificidade equivalentes ao teste DFA padrão.

Prevenção da raiva

Apenas indivíduos que apresentam alto risco de exposição, como funcionários de laboratórios, profissionais de controle de animais e veterinários, são rotineiramente vacinados contra a raiva antes de uma exposição conhecida. Se uma pessoa é mordida, o ferimento deve ser cuidadosamente lavado com água e sabão. Caso o animal seja positivo para a doença, a pessoa deve receber a **profilaxia pós-exposição** (**PEP**, de *postexposure prophylaxis*) – que consiste em uma série de vacinas antirrábicas e injeções de imunoglobulina. Outra indicação para o tratamento antirrábico é qualquer mordedura não provocada por gambá, morcego, raposa, coiote, lince ou guaxinim que não esteja disponível para exame. O tratamento após uma mordedura de cão ou gato, caso o animal não possa ser encontrado, é determinado pela prevalência de raiva na região. A mordedura de um morcego pode não ser perceptível, podendo mesmo ser impossível ser descartada a hipótese de uma mordedura em casos em que o morcego teve acesso a pessoas dormindo ou a crianças. Portanto, o CDC recomenda a PEP após qualquer encontro significativo com um morcego – a menos que ele possa ser testado e o resultado seja negativo para raiva.

O tratamento original de Pasteur, no qual o vírus foi atenuado ao secar nas medulas espinais dissecadas de coelhos infectados, foi substituído pela **vacina de células diploides humanas** (***HDCV***, de *human diploid cell vaccine*), ou pelas vacinas produzidas em embriões de galinha. Essas vacinas são administradas em uma série de quatro injeções, em intervalos, durante um período de 14 dias. A imunização passiva é fornecida simultaneamente por meio da injeção de **imunoglobulina antirrábica humana** (***RIG***, de *human rabies immune globulin*) coletada de pessoas imunizadas contra a raiva.

Tratamento da raiva

Assim que os sintomas da raiva aparecem, não há muito que possa ser feito – apenas raros sobreviventes foram relatados. A maioria dos sobreviventes recebeu a PEP antes do aparecimento dos sintomas. Existem apenas alguns casos de sobrevivência relatados de pacientes que não receberam a PEP. O tratamento primário, o qual é bem-sucedido em uma minoria de casos, consiste em induzir um coma prolongado, a fim de minimizar a excitabilidade durante a administração de fármacos antivirais. Esse procedimento foi utilizado pela primeira vez no caso de uma garota de Wisconsin, Estados Unidos, mordida por um gato infectado, e passou a ser chamado de protocolo Milwaukee.

Distribuição da raiva

A raiva está distribuída por todo o mundo, principalmente em decorrência de mordeduras de cães. A vacinação de animais de estimação é excessivamente dispendiosa em grande parte da África, na América Latina e na Ásia. Nessas áreas, dezenas de milhares de mortes pela raiva ocorrem anualmente. Nos Estados Unidos, a vacinação de animais de estimação é quase universal, contudo a raiva permanece disseminada na vida selvagem, predominantemente em morcegos, gambás, raposas e guaxinins, embora também seja encontrada em animais domésticos (**Figura 22.13**). Cerca de

PANORAMA

Doenças tropicais

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) consistem em um grupo de 16 doenças que são contraídas por mais de um bilhão de pessoas por ano.

Um tipo diferente de campanha de saúde pública

Tradicionalmente, as campanhas de saúde pública têm como alvo as doenças que representam as maiores ameaças contra a saúde, abrangendo uma condição de cada vez. Uma consequência infeliz dessa abordagem é que determinadas infecções graves, que apresentam baixas taxas de incidência, nunca preenchem os critérios para participar das principais campanhas. Dessa forma, os esforços de conscientização, prevenção e tratamento dessas doenças podem ser ineficientes.

Historicamente, isso tem acontecido com 16 infecções hoje conhecidas como doenças tropicais negligenciadas (DTNs). Elas afetam de forma desproporcional as pessoas de baixa renda que vivem em regiões menos desenvolvidas. As DTNs causam uma ampla variedade de enfermidades, incluindo cegueira (tracoma, oncocercose); desfiguração (hanseníase, filariose linfática, úlcera de Buruli); problemas cardíacos (doença de Chagas); doenças hepáticas ou pulmonares (esquistossomose, fasciolose, leishmaniose, equinococose); deficiências dos ossos, articulações ou outras relacionadas ao movimento (bouba, dengue, dracunculíase); indisposição, desnutrição e comprometimento cognitivo (doenças helmínticas transmissíveis pelo solo); e danos neurológicos (raiva, cisticercose e tripanossomíase africana). Coletivamente, as DTNs impactam mais de um bilhão de pessoas anualmente, com mais de meio milhão de mortes, de acordo com os Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Apesar da grande variação em relação às causas e aos efeitos, as estratégias de gestão das DTNs são frequentemente similares (ver tabela). A infecção simultânea por mais de uma DTN também é comum, o que torna a abordagem de gerenciamento de grupo uma boa opção para a resposta de saúde pública.

Em 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu uma declaração que definiu metas para a redução de DTNs para o ano 2020 e delineou meios para atingir esses objetivos. Mais de uma dúzia de grandes organizações uniram forças. As principais abordagens incluem gerenciamento renovado e intensificado das doenças; a gestão de doenças zoonóticas; a quimioterapia preventiva; controle de vetores e manejo de defensivos agrícolas; e melhorias nas condições sanitárias e na segurança da água para consumo.

Macho e fêmea adultos de *Schistosoma*, vermes parasitos que infectam aproximadamente 210 milhões de pessoas em todo o mundo.

Tipo de infecção	Doença	Estratégias de gestão
PROTOZOÓTICAS		
	Tripanossomíase africana	Controle do vetor (mosca tsé-tsé), quimioterapia preventiva, intensificação da gestão da doença, saúde pública veterinária
	Doença de Chagas	Controle do vetor (triatoma), intensificação da gestão da doença
	Leishmaniose	Controle do vetor (mosquito-pólvora), quimioterapia preventiva, intensificação da gestão da doença
HELMÍNTICAS		
	Cisticercose	Saúde pública veterinária, melhorias nas condições de saneamento e higiene
	Dracunculíase (doença do verme da Guiné)	Controle do vetor (copépodes), melhorias nas condições de saneamento e higiene
	Equinococose	Saúde pública veterinária
	Fasciolose (trematodíase de origem alimentar)	Saúde pública veterinária, quimioterapia preventiva
	Filariose linfática (elefantíase)	Controle do vetor (mosquito), quimioterapia preventiva, intensificação da gestão da doença
	Oncocercose ("cegueira dos rios")	Controle do vetor (mosca-negra), quimioterapia preventiva
	Esquistossomose (vermes intestinais transmissíveis pelo solo)	Quimioterapia preventiva, melhorias nas condições de saneamento e higiene
BACTERIANAS		
	Tracoma	Controle do vetor (mosca), desverminação anual preventiva com o uso de fármacos, melhorias nas condições de saneamento e higiene
	Hanseníase (doença de Hansen)	Quimioterapia preventiva, intensificação da gestão da doença
	Úlcera de Buruli	Controle do vetor (caso o vetor seja identificado); quimioterapia preventiva, intensificação da gestão da doença, melhorias nas condições de saneamento e higiene
VIRAIS		
	Bouba (treponematose endêmica)	Melhorias nas condições de higiene
	Dengue	Controle do vetor
	Raiva	Saúde pública veterinária

negligenciadas

Algumas estratégias que podem reduzir significativamente a incidência das doenças tropicais negligenciadas

Até 2020, a OMS espera erradicar a dracunculíase e eliminar a filariose linfática, a hanseníase, o tracoma e a tripanossomíase africana. Esforços para a redução das DTNs incluem os listados a seguir.

Quimioterapia preventiva

As empresas farmacêuticas doam medicamentos, bem como compartilham tecnologias e dados para o desenvolvimento de novos tratamentos. O Banco Mundial financia iniciativas que tenham como objetivo fornecer tratamentos para essas doenças. Medicamentos preventivos para várias DTN são embalados e vendidos a menos de U$1 por pessoa. Professores recebem treinamento para a administração aos estudantes de comprimidos para eliminar os parasitos. Esses esforços têm limitado a transmissão da dracunculíase.

Inovação e intensificação da gestão das doenças

Como a maioria das pessoas infectadas por DTNs vive em regiões remotas, grupos de apoio sediam eventos comunitários onde as pessoas podem receber vacinas, vitaminas e fármacos fora do ambiente clínico. Subsídios de organizações, como os fundos de desenvolvimento da Fundação Bill e Melinda Gates para dispositivos de teste portáteis, permitem o diagnóstico rápido e o tratamento imediato das doenças.

Assistência veterinária

A assistência veterinária é dispendiosa e, portanto, rara nos países em desenvolvimento. O tratamento de animais de estimação, do gado e de suínos contra parasitos, bem como contra doenças virais e bacterianas, auxilia na quebra da transmissão de doenças zoonóticas para seres humanos, como raiva, cisticercose, equinococose, trematodíases de origem alimentar e da tripanossomíase africana.

Controle do vetor

O uso seguro de pesticidas para o controle do vetor reduz a incidência da tripanossomíase africana, da doença de Chagas, leishmaniose, dengue, dracunculíase, filariose linfática e tracoma.

Melhorias nas condições sanitárias e nos serviços de higiene

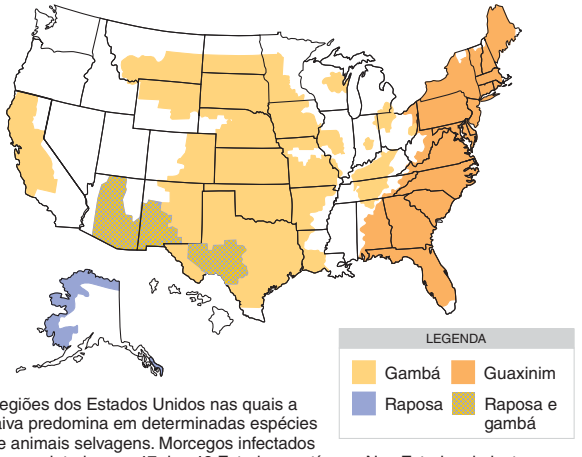
Água potável e sistemas de saneamento aprimorados podem reduzir a prevalência de muitas doenças, incluindo da dracunculíase, esquistossomose, tracoma, úlcera de Buruli e bouba.

O acesso à água higienizada permite a lavagem diária das mãos e do rosto, o que pode reduzir a transmissão de muitas doenças.

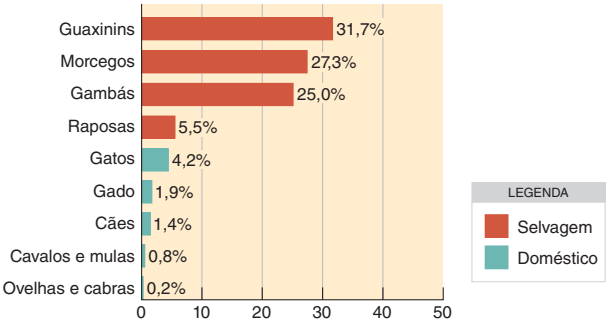
Grupo queniano Masai coleta uma amostra de sangue de um bovino para avaliação da presença de tripanossomos.

CONCEITOS-CHAVE

- Vetores são animais que carreiam doenças para os seres humanos. **(Ver Capítulo 12, "Artrópodes como vetores", pp. 351-353, e Capítulo 14, "Transmissão de doenças", pp. 399-402.)**
- Mais da metade da população mundial está infectada por patógenos eucarióticos, como protozoários e vermes. **(Ver Capítulo 12, "Protozoários de importância médica", pp. 338-342, e "Helmintos", pp. 343-351.)**
- Os epidemiologistas estudam padrões de transmissão e distribuição das doenças para o desenvolvimento de estratégias de controle das infecções. **(Ver Capítulo 14, "Epidemiologia", pp. 407-412.)**
- A vacinação de animais de estimação é muito dispendiosa na maior parte da África, Ásia e América Latina, locais em que as mortes em decorrência da raiva são muito mais comuns. **(Ver Capítulo 22, "Raiva", pp. 620-624.)**



Regiões dos Estados Unidos nas quais a raiva predomina em determinadas espécies de animais selvagens. Morcegos infectados foram relatados em 47 dos 48 Estados contíguos. Nos Estados do leste, nos quais os guaxinins são os animais predominantes infectados pela raiva, muitos casos também foram reportados em raposas e gambás.



Casos de raiva em diversos animais selvagens e domésticos nos Estados Unidos. A raiva em animais domésticos, como cães e gatos, é incomum, devido às altas taxas de vacinação. Guaxinins, gambás e morcegos são os animais que apresentam maior probabilidade de estarem infectados pelo vírus da raiva. Grande parte dos casos em seres humanos é causada por mordeduras de morcegos. Em todo o mundo, a maioria dos casos em seres humanos é causada por mordeduras de cães.

Figura 22.13 Casos registrados de raiva em animais. As áreas coloridas sombreadas identificam as regiões em que determinadas espécies de animais selvagens são as principais carreadoras da raiva. Nos Estados do leste dos Estados Unidos, onde os guaxinins são os animais predominantes infectados com raiva, muitos casos também foram registrados em raposas e gambás. Morcegos infectados com raiva foram registrados em 47 dos 48 Estados contíguos. A raiva em raposas inclui espécies distintas em regiões geográficas diferentes.

Fonte: CDC 2013.

P Qual é o principal reservatório para o vírus da raiva em sua região?

40 mil pessoas recebem vacina pós-exposição contra raiva a cada ano, geralmente como precaução quando a condição do animal que provocou a mordedura não pode ser determinada. A raiva quase nunca é encontrada em esquilos, coelhos, ratos ou camundongos. A doença há muito tempo é endêmica em morcegos-vampiros da América do Sul. Na Europa e na América do Norte, estão sendo realizados experimentos de imunização de animais selvagens utilizando a vacina viva da raiva, produzida a partir de vírus vaccínia geneticamente modificados, a qual é adicionada aos alimentos deixados para o consumo dos animais. Iscas têm sido utilizadas nos Estados Unidos, sobretudo no Estado do Texas, a fim de impedir a reintrodução da raiva oriunda do México. Essas campanhas têm sido altamente bem-sucedidas na Europa e, por conseguinte, diversos países se declararam livres da doença.

Nos Estados Unidos, 7.000 a 8.000 casos de raiva são diagnosticados em animais a cada ano, mas, nos últimos anos, apenas 1 a 6 casos foram diagnosticados em seres humanos anualmente (ver quadro Foco clínico, na página a seguir). Nos países desenvolvidos, a raiva apresenta uma incidência muito maior. Ver mais informações nas páginas 622 a 623, no quadro **Panorama,** sobre as doenças tropicais negligenciadas.

Encefalite relacionada aos *Lyssavirus*

Nos últimos anos, alguns casos fatais de encefalite que são clinicamente indistinguíveis da raiva clássica ocorreram na Austrália e na Escócia – países considerados livres da raiva. Esses casos foram causados por genótipos do gênero *Lyssavirus* (ver p. 378) que são intimamente relacionados ao vírus da raiva clássica: o *Lyssavirus do morcego australiano* (*ABLV*, de *australian bat lyssavirus*) e o *Lyssavirus do morcego europeu* (*EBLV,* de *European bat lyssavirus*).[1]

A raiva clássica é causada por um dos onze genótipos conhecidos do gênero *Lyssavirus* e é disseminada mundialmente. Outros *Lyssavirus*, não relacionados à raiva e que causam encefalite, são nativos da Europa, Austrália, África e Filipinas, mais comumente em morcegos. Diferentes espécies de morcegos são infectadas por variantes distintas do vírus da raiva.

TESTE SEU CONHECIMENTO

Por que a vacinação pós-exposição contra a raiva é uma opção prática? **22-10**

Encefalite por arbovírus

A encefalite causada por vírus transmissíveis por mosquitos (chamados de arbovírus) é bastante comum nos Estados Unidos. (*Arbovírus* é uma abreviação de ***ar****thropod-****bo****rne virus*, vírus transmissível por artrópode. Essa terminologia representa um agrupamento funcional; não é um termo taxonômico formal.) A incidência da doença aumenta nos meses do verão, coincidindo com a proliferação dos mosquitos adultos. *Animais sentinela*, como galinhas em gaiolas, são testados periodicamente para anticorpos contra os arbovírus. Isso fornece informações oficiais de saúde sobre a incidência e os tipos de vírus em sua região.

Vários tipos clínicos de encefalite por arbovírus foram identificados; todos podem causar sintomas que variam de subclínicos a graves, incluindo morte rápida. Casos ativos dessas doenças são caracterizados por calafrios, cefaleia e febre. À medida que a doença progride, ocorre confusão mental e coma. Os sobreviventes podem sofrer de problemas neurológicos permanentes.

[1]Sabe-se atualmente que muitas doenças – raiva e doenças por *Lyssavirus* similares, SARS, os vírus Ebola, Hendra e Nipah – são transmissíveis por morcegos (ou há fortes suspeitas de apresentarem essa via de transmissíveis). Certos motivos tornam os morcegos bons reservatórios de doenças: existem mais de mil espécies que ocupam vários nichos; apresentam vida longa (5-50 anos), o que propicia estabilidade como reservatório; tendem a se alojar em grupos, o que facilita a disseminação viral; e voam distâncias relativamente longas quando estão à procura de alimento – alguns são até mesmo migratórios. Por fim, os morcegos parecem ser capazes de carrear os vírus por longos períodos sem eliminar a infecção ou se tornarem doentes.

FOCO CLÍNICO

Uma doença neurológica

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os clínicos se perguntam à medida que realizam um diagnóstico e tratamento. Tente responder cada questão antes de passar à seguinte.

1. No dia 30 de setembro, Yolanda, menina de 10 anos, apresentou dor e rigidez em seu braço direito e uma temperatura de 38,3°C. No dia 3 de outubro, apresentou vômitos, aumento na dor do braço e dormência.

   O que esses sintomas poderiam indicar?

2. A febre alta poderia indicar algum tipo de infecção bacteriana ou viral. O pediatra de Yolanda solicita um teste rápido de antígeno estreptocócico do grupo A, que retorna negativo. Yolanda é hospitalizada no dia 7 de outubro, quando apresentava dificuldades de deglutição. A sua língua apresentava cobertura esbranquiçada e projetava-se para fora da boca.

   Que infecções são possíveis?

3. A cobertura esbranquiçada na língua da menina poderia indicar candidíase oral. Yolanda recebe fluconazol para combater o fungo. No dia 8 de outubro, uma punção lombar mostra números elevados de leucócitos.

   O que isso indica?

4. Uma contagem elevada de leucócitos no LCS de Yolanda indica algum tipo de infecção microbiana do SNC. Yolanda é tratada com vancomicina para meningoencefalite. Em seguida, ela apresentou hipersalivação e letargia.

   O que isso sugere? Como você confirmaria a doença?

5. A raiva é confirmada por coloração direta com anticorpo fluorescente de uma biópsia de pele para os antígenos do vírus da raiva. Yolanda morreu no dia 2 de novembro.
   Muitas inclusões do vírus da raiva (corpúsculos de Negri) foram vistas no tronco encefálico (**Figura A**).

   De que forma você trataria as pessoas que tiveram contato com Yolanda em outubro e novembro?

6. A profilaxia pós-exposição (PEP, de *postexposure prophylaxis*) é administrada a 66 pessoas, incluindo 31 pessoas da escola de Yolanda.

   A demora no diagnóstico afetou o resultado da doença?

7. O diagnóstico precoce nem sempre pode salvar um paciente; entretanto, pode ajudar a minimizar o número de exposições potenciais e a necessidade de PEP.

   O que mais deve ser estabelecido sobre este caso?

8. Em meados de junho, Yolanda acordou durante a noite e disse que um morcego havia voado pela janela de seu quarto e a mordido. Sua mãe limpou uma pequena marca no braço da garota com um antisséptico sem prescrição médica, mas presumiu que o incidente tivesse sido um pesadelo. Dois dias depois, uma criança mais velha retirou um morcego morto do quintal. A mãe não associou o morcego com o evento anterior e não procurou PEP para a menina.

   A sequência nucleotídica do produto de PCR foi utilizada para a identificação de uma variante do vírus da raiva associada a morcegos de pelo prateado (**Figura B**).

   Por que a vigilância e a notificação de casos de raiva são importantes nos Estados Unidos?

9. Durante os anos de 2002 a 2013, 22 dos 25 casos de raiva humana relatados nos Estados Unidos foram epidemiologicamente associados a morcegos. A raiva humana é passível de prevenção se forem realizados os cuidados adequados e imediatos do ferimento, assim como a administração apropriada de soro antirrábico humano e vacinas contra a raiva antes do início dos sintomas clínicos.

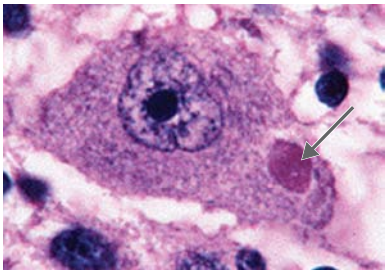


Figura A **Corpúsculo de Negri apontado pela seta em um neurônio infectado.**

Figura B **Morcego de pelo prateado.**

Fonte: adaptado de *MMWR* 62(32): 642-644; 16 de agosto de 2013.

Cavalos, bem como seres humanos, são frequentemente afetados por esses vírus; assim, existem linhagens que causam a *encefalite equina oriental* (*EEE*, de *eastern equine encephalitis*) e a *encefalite equina ocidental* (*WEE*, de *western equine encephalitis*). Esses dois vírus têm mais probabilidade de causar doenças graves em seres humanos. A EEE é a mais grave; a taxa de mortalidade é de 30% ou mais, e os sobreviventes sofrem uma alta incidência de danos cerebrais, surdez e outros problemas neurológicos. A EEE é incomum (seu principal mosquito vetor prefere se alimentar de pássaros); apenas cerca de 100 casos por ano são registrados. A WEE raramente tem sido registrada nos últimos anos e tem taxa de mortalidade estimada em cerca de 5%.

A *encefalite de Saint Louis* (*SLE*, de *Saint Louis encephalitis*) recebeu esse nome devido à localização de um grande surto inicial (no qual foi originalmente descoberto que os mosquitos estão envolvidos na transmissão dessas doenças). A SLE está distribuída do sul do Canadá até a Argentina, mas principalmente na região central e no leste dos Estados Unidos. Menos de 1% das pessoas infectadas exibe sintomas; ela pode, entretanto, ser uma doença grave com uma taxa de mortalidade em pacientes sintomáticos de cerca de 20%.

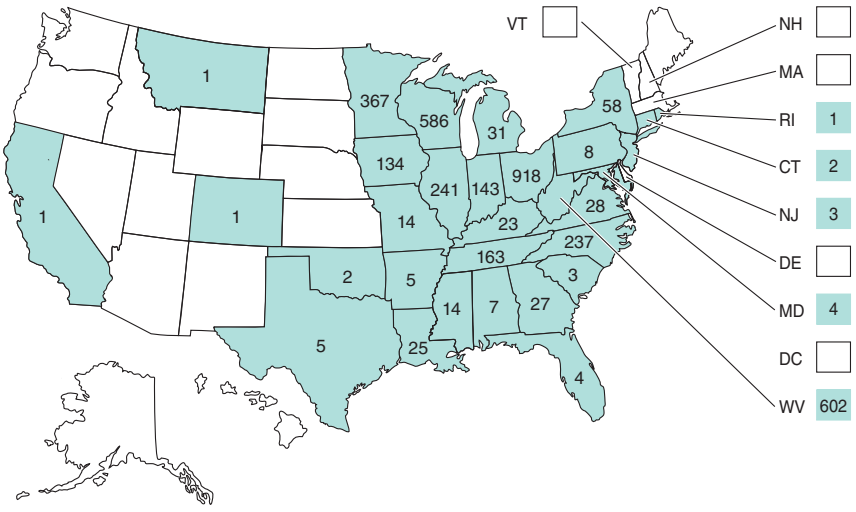


Figura 22.14 Casos de arbovírus do sorogrupo da Califórnia: 1964 a 2010. Esta é a encefalite por arbovírus mais comum nos Estados Unidos. A maioria dos casos neste sorogrupo é causada pelo vírus La Crosse.

Fonte: CDC 2014.

P Por que as infecções por arbovírus ocorrem durante os meses do verão?

A *encefalite da Califórnia* (*CE*, de *California encephalitis*) foi identificada pela primeira vez no estado da Califórnia, Estados Unidos, porém a maioria dos casos ocorre em outros lugares. A amostra La Crosse da CE (isolada pela primeira vez em La Crosse, Wisconsin) é o arbovírus mais comumente encontrado (**Figura 22.14**). Essa doença relativamente branda raramente é fatal.

Uma nova doença por arbovírus, agora bem conhecida, foi introduzida nos Estados Unidos, em 1999. Reportada pela primeira vez na região da cidade de Nova York, ela foi rapidamente identificada como causada pelo *vírus do Oeste do Nilo* (*WNV*, de *West Nile virus*), o qual, assim como o vírus que causa a SLE, é relacionado ao vírus que provoca a encefalite japonesa (ver p. 626). A doença é mantida em um ciclo pássaro-mosquito-pássaro. O mosquito principal é uma espécie de Culex, que pode hibernar como adulto nos climas temperados. Os pássaros servem como hospedeiros amplificadores; algumas espécies, como os pardais, podem ter altos níveis de viremia sem morrer. Contudo, a mortalidade de corvos, gralhas ou gaios azuis infectados é alta, e oficiais de saúde pública algumas vezes solicitam notificações de pássaros mortos dessas espécies. A maioria dos casos humanos de WNV é subclínica ou branda, mas a doença pode causar uma paralisia semelhante à pólio ou à encefalite fatal, sobretudo em pessoas idosas. Ver, em Doenças em foco 22.2, na página 628, um resumo das doenças causadas por arbovírus nos Estados Unidos.

O extremo oriente e o sul da Ásia também apresentam encefalite por arbovírus endêmica. A **encefalite japonesa** é a mais conhecida; ela é um problema de saúde pública grave, principalmente no Japão, na Tailândia, na Coreia, na China e na Índia. As vacinas são usadas para controlar a doença nesses países e, em geral, são recomendadas para os visitantes. Apenas cerca de 1% das pessoas infectadas apresentam sintomas clínicos, os quais podem envolver convulsões e paralisia, além de uma taxa de mortalidade de 20 a 30%.

A encefalite por arbovírus é diagnosticada por testes sorológicos, em geral testes de ELISA, para identificar os anticorpos IgM. A medida preventiva mais eficaz é o controle local dos mosquitos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quando há surtos locais graves de encefalite por arbovírus, qual é o procedimento comum para minimizar sua transmissão? **22-11**

Doenças fúngicas do sistema nervoso

OBJETIVO DO APRENDIZADO

22-12 Identificar o agente causador, o reservatório, os sintomas e o tratamento da criptococose.

O SNC raramente é invadido por fungos. Entretanto, um fungo patogênico do gênero *Cryptococcus* é bem adaptado para o crescimento nos fluidos do SNC.

Meningite por *Cryptococcus neoformans* (criptococose)

A doença **criptococose** é causada por fungos do gênero *Cryptococcus*. Eles formam células esféricas, que se assemelham a leveduras, reproduzem-se por brotamento e produzem cápsulas polissacarídicas extremamente espessas (**Figura 22.15**). As principais espécies patogênicas para seres humanos são *Cryptococcus neoformans* e *C. grubii*. Esses organismos se encontram amplamente distribuídos, sobretudo em áreas contaminadas por fezes de pássaros, mais particularmente pombos, os quais excretam cerca de 12 quilos por ano. A doença é transmissível principalmente pela inalação de fezes secas contaminadas. Os fungos inalados se multiplicam em indivíduos que apresentam o sistema imune comprometido, como pacientes com Aids, disseminam-se para o SNC e causam meningite, que possui uma alta taxa de mortalidade. Nos últimos anos, foram registrados surtos de criptococose em pacientes com Aids na Califórnia, causados por *C. gattii*, espécie isolada anteriormente apenas em regiões tropicais. Contudo, atualmente também é possível observar uma associação com árvores nativas de regiões subtropicais e temperadas; o fungo habita um nicho ecológico em árvores maduras ocas em decomposição. Ver Caso clínico, na página 321. Dos ocos de árvores, os basidiósporos (ver p. 327) podem contaminar o solo circundante ou serem disseminados juntamente com a distribuição dos produtos de madeira. Essa espécie já foi isolada em casos de criptococose, mesmo em pessoas sadias, em várias regiões do oeste da América do Norte até o extremo norte, como a Ilha de Vancouver, no Canadá. É provável que essa doença se dissemi-

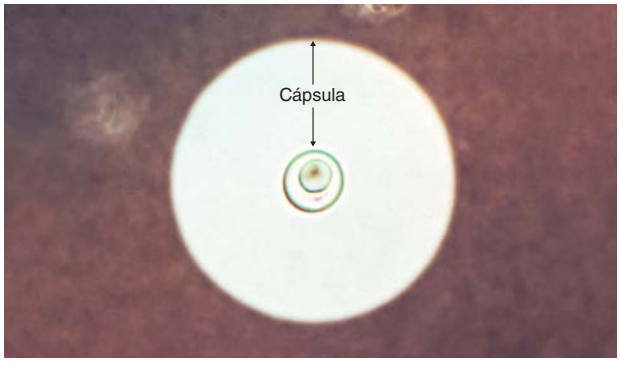


Figura 22.15 ***Cryptococcus neoformans*.** Esse fungo semelhante a uma levedura apresenta uma cápsula incomumente espessa. Nesta fotomicrografia, a cápsula tornou-se visível após realizar-se a suspensão das células em tinta nanquim diluída.

P Qual é a importância da cápsula polissacarídica extremamente espessa encontrada em *C. neoformans*?

ne para o sul, afetando, por fim, regiões tão distantes quanto a Flórida.

O melhor teste diagnóstico sorológico consiste em um teste de aglutinação em látex para a detecção de antígenos criptocócicos no soro ou líquido cerebrospinal. Os fármacos de escolha para o tratamento são a anfotericina B e a flucitosina, em combinação. Mesmo assim, a taxa de mortalidade aproxima-se de 30%.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a fonte mais comum das infecções criptococócicas transmissíveis pelo ar? **22-12**

Doenças protozoóticas do sistema nervoso

OBJETIVO DO APRENDIZADO

22-13 Identificar o agente causador, o vetor, os sintomas, e o tratamento da tripanossomíase africana e da meningoencefalite amebiana.

Protozoários capazes de invadir o SNC são raros. Entretanto, aqueles que podem atingi-lo causam efeitos devastadores.

Tripanossomíase africana

A **tripanossomíase africana**, ou doença do sono, é uma doença parasitária que afeta o sistema nervoso. Em 1907, Winston Churchill descreveu Uganda durante uma epidemia de doença do sono como um "belo jardim da morte". Ainda hoje, estima-se que cerca de meio milhão de africanos estejam infectados, e cerca de 100 mil novos casos são relatados a cada ano.

A doença é causada por duas subespécies de *Trypanosoma brucei* que infectam seres humanos: *Trypanosoma brucei gambiense* e *T.b. rhodesiense*. Eles são morfologicamente indistinguíveis, mas diferem de modo significativo em sua epidemiologia – isto é, em sua habilidade de infectar hospedeiros não humanos. Os seres humanos representam o único reservatório significativo para *T.b. gambiense*, ao passo que *T.b. rhodesiense* é um parasito de rebanhos domésticos e de muitos animais selvagens. Esses protozoários são flagelados (ver, na Figura 23.22, p. 662, a aparência de um organismo similar) que são disseminados pelo vetor, as moscas tsé-tsé. O *T. b. gambiense* é transmissível por uma espécie de mosca tsé-tsé que habita vegetações ciliares, onde há também concentrações de populações humanas. Essa espécie é distribuída por todo o oeste e centro da África, sendo muitas vezes denominada tripanossomíase africana do oeste. Mais de 97% dos casos registrados em seres humanos são desse tipo. Uma vez que a pessoa se torna infectada, alguns sintomas se manifestam por semanas ou meses. Por fim, uma forma crônica da doença, com febre, cefaleias e uma variedade de outros sintomas, desenvolve-se, o que indica o envolvimento e a deterioração do SNC. Coma e morte são inevitáveis na falta de um tratamento eficaz.

Em contrapartida, as infecções causadas pelo *T. b. rhodesiense* são transmissíveis por espécies de moscas tsé-tsé que habitam as savanas (pastagens com árvores dispersas) do leste e do sul da África. Animais selvagens que habitam essas áreas são bem adaptados ao parasito e são pouco afetados, mas em seres humanos e animais domésticos a doença é mais grave. Isso teve um efeito profundo na África subsaariana, uma região quase do tamanho dos Estados Unidos. O desenvolvimento agrícola tem sido praticamente proibido, pois os animais domésticos que fornecem alimentos e trabalho em algum momento são infectados. As infecções de seres humanos seguem um curso mais acentuado do que aquelas causadas pelo *T. b. gambiense*; os sintomas da doença são aparentes dentro de alguns dias da infecção. A morte ocorre dentro de semanas ou em alguns meses, muitas vezes em decorrência de problemas cardíacos mesmo antes de o SNC ser afetado.

Existem alguns agentes quimioterápicos moderadamente eficazes, como a suramina e a pentamidina, porém eles não alteram o curso da doença, uma vez que o SNC tenha sido afetado. O fármaco que altera diretamente o curso da doença, o melarsoprol, é muito tóxico. Essa toxicidade foi descrita claramente: ela "pode derreter seringas plásticas, causar queimaduras cáusticas, é extremamente dolorosa quando injetada e mata cerca de 5% dos pacientes". Em 1992, um novo fármaco, o eflornitina, foi introduzido. Ele atravessa a barreira hematencefálica e bloqueia uma enzima necessária à proliferação do parasito. O fármaco exige uma série prolongada de injeções, contudo, por ser extremamente efetivo, até mesmo contra os estágios tardios de *T.b. gambiense*, ele foi chamado de fármaco da ressurreição. (Sua eficácia contra *T. b. rhodesiense* é variável; melarsoprol ainda é recomendado.) A história desse fármaco oferece um bom exemplo dos problemas relacionados aos serviços de saúde nas regiões mais pobres do mundo. Como as únicas populações que sofrem de tripanossomíase africana são incapazes de ter acesso ao fármaco, a produção foi logo descontinuada. Felizmente, descobriu-se que o fármaco podia ter um uso lucrativo no mundo industrial: ela reduz o crescimento de pelos faciais indesejáveis em mulheres. Por isso, o fabricante continua a fornecer eflornitina por meio da OMS, sem nenhum custo.

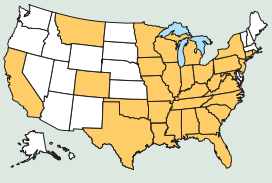
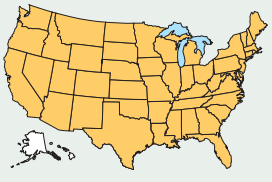
A abordagem principal atualmente no combate à doença é tentar eliminar o vetor, a mosca tsé-tsé. O uso de tendas, armadilhas tratadas com inseticida que mimetizam a cor e o cheiro dos hospedeiros animais do inseto, combinado com liberações em larga escala de machos esterilizados eliminou a mosca tsé-tsé na ilha de Zanzibar. (As moscas tsé-tsé fêmeas acasalam apenas uma vez; a liberação de machos esterilizados por radiação, arti-

DOENÇAS EM FOCO 22.2

Tipos de encefalites por arbovírus

A encefalite por arbovírus geralmente é caracterizada por febre, cefaleia e estado mental alterado, variando de confusão a coma. O controle do vetor para diminuir o contato entre os seres humanos e os mosquitos é a melhor prevenção. O controle do mosquito inclui remover água parada e usar repelentes de insetos quando estiver ao ar livre. Uma garota de 8 anos, na região rural de Wisconsin, Estados Unidos, apresenta calafrios, cefaleia, febre e relata ter sido picada por mosquitos. Use a tabela a seguir para determinar quais tipos de encefalite são os mais prováveis.

***Mosquito Culex* ingurgitado de sangue humano.**

Doença	Patógeno	Mosquito vetor	Reservatório	Distribuição nos Estados Unidos	Epidemiologia	Mortalidade
Encefalite Equina Ocidental (**WEE**, de *western equine encephalitis*)	Vírus WEE (*Togavirus*)	*Culex*	Pássaros, cavalos		Várias doenças; dano neurológico frequente, em particular em lactentes	5%
Encefalite Equina Oriental (**EEE**, de *eastern equine encephalitis*)	Vírus EEE (*Togavirus*)	*Aedes*, *Culiseta*	Pássaros, cavalos		Mais grave que WEE; afeta principalmente crianças jovens e adultos mais jovens; relativamente incomum em seres humanos	>30%
Encefalite de St. Louis (SLE, de *Saint Louis encephalitis*)	Vírus SLE (*Flavivirus*)	*Culex*	Aves		Principalmente surtos urbanos; afeta principalmente adultos com mais de 40 anos	20%
Encefalite da Califórnia (CE, de *California encephalitis*)	Vírus CE (*Bunyavirus*)	*Aedes*	Pequenos mamíferos		Afeta principalmente grupos de 4 a 18 anos em áreas rurais e suburbanas; a amostra La Crosse é a mais importante do ponto de vista médico. Raramente fatal; cerca de 10% apresentam danos neurológicos	1% dos hospitalizados
Encefalite do Oeste do Nilo	Vírus WN (do inglês, *West Nile*) (*Flavivirus*)	Principalmente *Culex*	Principalmente pássaros, vários tipos de roedores e grandes mamíferos		A maioria dos casos é assintomática – do contrário, os sintomas variam de brandos a graves; probabilidade de sintomas neurológicos graves; a fatalidade aumenta de acordo com a idade	4–18% dos hospitalizados

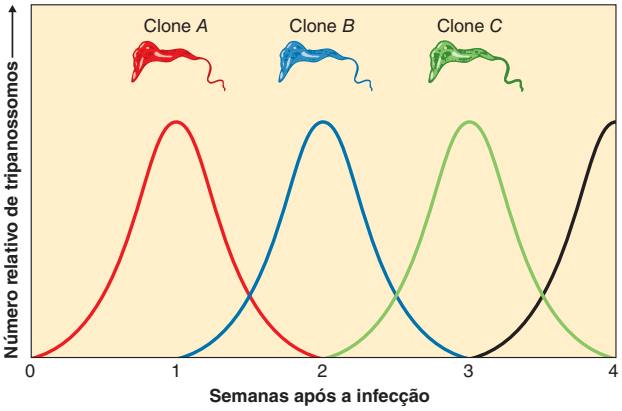


Figura 22.16 Como os tripanossomos escapam do sistema imune. A população de cada clone de tripanossomo diminui para quase zero quando o sistema imune suprime os seus membros, porém um novo clone com uma superfície antigênica diferente, então, substitui o clone anterior. A linha preta representa a população do clone *D*.

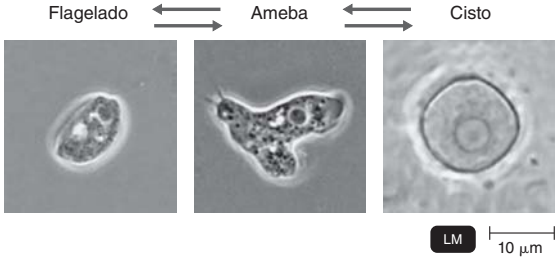
P Qual doença viral que está causando uma pandemia mundial é capaz de produzir um gráfico semelhante?

ficialmente criados em grandes números, impede que as fêmeas cruzem e produzam prole.) O inseto não consegue voar muito, e os profissionais de cuidados da saúde esperam poder repetir essa erradicação em regiões selecionadas do continente.

Uma vacina está sendo desenvolvida, mas o principal obstáculo é que o tripanossomo é capaz de alterar a sua cobertura proteica pelo menos 100 vezes, podendo, assim, escapar dos anticorpos destinados a apenas uma ou algumas de suas proteínas. Cada vez que o sistema imune do organismo tem sucesso em suprimir o tripanossomo, surge um novo clone de parasitos exibindo uma cobertura antigênica diferente (**Figura 22.16**).

Caso clínico

O líquido cerebrospinal contém células ameboides que se movimentam lentamente. O técnico de laboratório realiza um ensaio de imunofluorescência indireto para determinar qual microrganismo específico está presente no LCS de Patrícia. O teste mostra anticorpos contra *Naegleria fowleri* em uma diluição de 1:4096. A notícia é grave: Patrícia tem meningoencefalite amebiana primária, geralmente uma doença rapidamente fatal. *N. fowleri* é um euglenozoário que vive como ameba em ambientes de águas doces quentes. Em condições de baixas concentrações de nutrientes, o trofozoíto forma uma célula rapidamente móvel, dotada de dois flagelos. O trofozoíto encista em condições de frio ou seca e ressurge quando as condições se tornam mais favoráveis (ver figura).



Como a *N. fowleri* é transmissível?

608 613 614 629 631 633

Meningoencefalite amebiana

Existem duas espécies de protozoários que causam a meningoencefalite amebiana, doença devastadora do sistema nervoso. Esses protozoários são encontrados em águas doces recreativas. A exposição humana a esses protozoários aparentemente é comum; muitos indivíduos na população portam anticorpos – felizmente, a doença sintomática é rara. *Naegleria fowleri* é um protozoário (ameba) que causa uma doença neurológica, a **meningoencefalite amebiana primária** (**PAM**, de *primary amebic meningoencephalitis*) (**Figura 22.17**). Embora casos dispersos sejam registrados em várias partes do mundo, apenas alguns casos são registrados nos Estados Unidos anualmente. As vítimas mais comuns são as crianças que nadam em lagoas de águas quentes ou riachos. O organismo infecta inicialmente a mucosa nasal e, posteriormente, penetra no cérebro e prolifera, alimentando-se do tecido cerebral. A taxa de fatalidade é de quase 100%, com a morte ocorrendo poucos dias após o aparecimento dos sintomas. Devido à raridade da doença, o "índice de suspeita" é baixo; além disso, os sintomas assemelham-se aos da encefalite causada por outros patógenos mais comuns. O diagnóstico geralmente é feito durante a necropsia. As poucas pessoas que sobreviveram à PAM foram tratadas com uma combinação de diversos antibióticos.

Uma doença neurológica similar é a **encefalite amebiana granulomatosa** (**GAE**, de *granulomatous amebic encepha-*

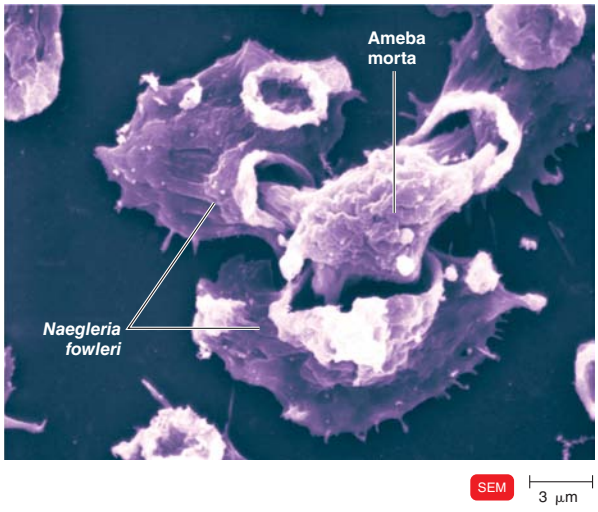


Figura 22.17 *Naegleria fowleri*. Esta foto mostra dois estágios vegetativos de *N. fowleri* começando a devorar uma ameba supostamente morta. As estruturas em forma de ventosa (chamadas de amebóstomos) funcionam na alimentação fagocítica – geralmente sobre bactérias ou debris diversos, que podem incluir o tecido do hospedeiro. Este protozoário também apresenta um estágio de cisto esférico e um estágio ovoide flagelado (muito provavelmente a forma infecciosa), que permite que ele nade rapidamente em seu hábitat aquático.

P Como a meningoencefalite amebiana é transmissível?

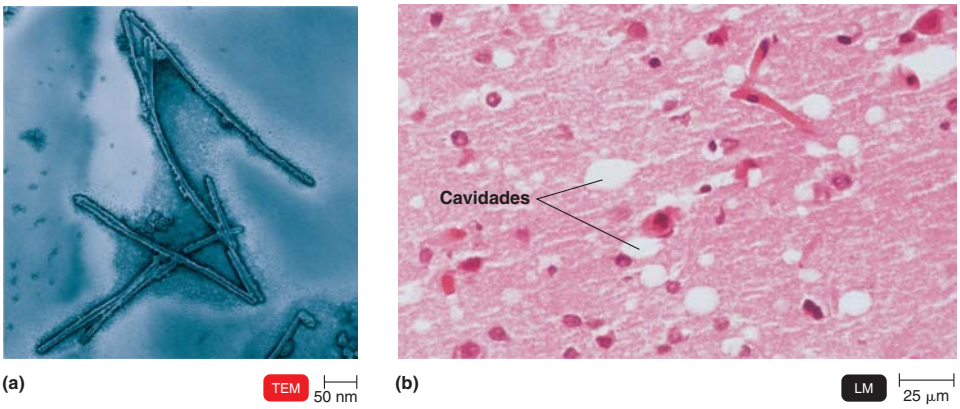


Figura 22.18 Encefalopatias espongiformes. Estas doenças, causadas por príons, incluem a encefalopatia espongiforme bovina, o *scrapie* (paraplexia enzoótica) das ovelhas e a doença de Creutzfeldt-Jakob em seres humanos. Todas são similares em suas patologias. **(a)** Tecido cerebral mostrando as fibrilas características produzidas pelas doenças por príon. Essas fibrilas são agregados insolúveis de proteínas dobradas inadequadamente (príons). Príons individuais não são visíveis por qualquer tecnologia conhecida. **(b)** Tecido cerebral mostrando as cavidades claras responsáveis pela aparência espongiforme.

P O que são príons?

litis). A GAE é causada por uma espécie de *Acanthamoeba*, mas não a mesma que causa a ceratite por *Acanthamoeba*, doença severa que afeta os olhos. Ela é crônica, lentamente progressiva e fatal em questão de meses ou semanas. A GAE tem um período de incubação desconhecido, e meses podem transcorrer antes que os sintomas apareçam. Os granulomas (ver Figura 23.28, p. 670) se formam ao redor do organismo em resposta a uma reação imune. A porta de entrada não é conhecida, mas provavelmente seja pelas membranas mucosas. Múltiplas lesões são formadas no cérebro e em outros órgãos, sobretudo nos pulmões. É provável que muitos casos de GAE atribuídos a *Acanthamoeba* tenham sido, na verdade, causados por outro protozoário similar, *Balamuthia mandrillaris*, registrado pela primeira vez em um babuíno mandril, em 1989.

TESTE SEU CONHECIMENTO

Qual inseto é o vetor da tripanossomíase africana? **22-13**

Doenças do sistema nervoso causadas por príons

OBJETIVO DO APRENDIZADO

2214 Listar as características das doenças causadas por príons.

Várias doenças fatais que afetam o sistema nervoso central humano são causadas por príons. Para explicar o termo *príon*, precisamos nos recordar da discussão sobre enzimas, no Capítulo 5, de que a morfologia do componente proteico da enzima é essencial para a sua atividade. Uma determinada proteína normalmente é encontrada na superfície dos neurônios do cérebro, podendo até mesmo ser encontrada na superfície de certas células-tronco na medula óssea vermelha e de células que se tornam neurônios; vamos chamá-la de *proteína normal*. Sua função é desconhecida, mas há evidências de que ela possa coordenar a maturação de células nervosas. Certamente, a forma da proteína não causa danos. Todavia, essa proteína pode assumir duas formas de dobramento, uma normal e outra inadequada (não há mudança na sequência de aminoácidos). Se a *proteína normal* encontra uma *proteína dobrada incorretamente*, um **príon**, a proteína normal altera a sua morfologia e também se dobra inadequadamente – ou seja, torna-se outro príon. Na realidade, ocorre uma reação em cadeia de dobramento inadequado da proteína. Portanto, um único príon infectivo pode levar a uma cascata de produção de novos príons, que, então, agrupam-se formando agregados de fibrilas de proteínas dobradas inadequadamente, que são encontrados em cérebros doentes. Ver **Figura 22.18a**. Autópsias realizadas nestes tecidos cerebrais infectados também exibem a degeneração espongiforme característica (o tecido é poroso, como uma esponja), como mostrado na Figura 22.18b. (Ver também discussão sobre príons, no Capítulo 13, p. 383, e a Figura 13.22). Nos últimos anos, o estudo dessas doenças, chamadas de **encefalopatias esponfigormes transmissíveis** (**TSEs**, de *transmissible spongiform encephalopathies*), tem sido uma das áreas de maior interesse da microbiologia médica.

Uma doença causada por príon típica em animais é o ***scrapie*** (**paraplexia enzoótica**) **em ovelhas**, muito conhecida na Grã-Bretanha e identificada pela primeira vez nos Estados Unidos, em 1947. O animal infectado esfrega-se contra cercas e paredes até que regiões de seu corpo fiquem em carne viva. Durante um período de várias semanas ou meses, o animal gradualmente perde controle motor e morre. A infecção pode ser experimentalmente passada para outros animais pela injeção de tecido cerebral de um animal para outro. Condições similares são observadas em martas, possivelmente como resultado dos animais serem alimentados com carne de carneiro. Uma doença por príon, a **doença debilitante crônica**, afeta veados e alces selvagens no oeste dos Estados Unidos e do Canadá. Ela é invariavelmente fatal, e existe a preocupação de que possa infectar seres humanos que comem carne de veado e, por fim, que ela possa infectar o gado doméstico.

Os seres humanos sofrem de doenças TSE similares ao *scrapie*; a **doença de Creutzfeldt-Jakob** (**CJD**, de *Creutzfeldt-Jakob disease*) é um exemplo. A CJD é rara (cerca de 200 casos por ano nos Estados Unidos). Ela geralmente ocorre em famílias, uma indicação de um componente genético. Essa forma de CJD algumas

TABELA 22.1 Características comparativas das doenças de Creutzfeldt-Jakob clássica e variante

Característica	CJD Clássica	CJD Variante
Idade média na morte (anos)	68 (faixa de 23-97)	28 (faixa de 14-74)
Duração média da doença (meses)	4 a 5	13 a 14
Apresentação clínica	Demência; sinais neurológicos precoces	Sintomas psiquiátricos e comportamentais proeminentes; sinais neurológicos tardios
Genótipo*	Outras combinações de aminoácidos	Metionina/metionina

*As vítimas são homozigotas no códon 129, isto é, seus genes PrP (um do pai e um da mãe) têm a metionina codificada nessa posição. Essa é uma característica de apenas 37% dos caucasianos. Outros membros dessa população apresentam diferentes combinações de aminoácidos nessa posição – e, embora tenham sido registrados alguns casos excepcionais (homozigoto valina/valina, ou heterozigoto metionina/valina), ninguém com esses genótipos contraiu a vCJD até hoje.

vezes é referida como CJD clássica, para diferenciá-la das variantes similares que já surgiram. Não há dúvidas de que um agente infeccioso esteja envolvido, pois a transmissão via transplantes de córnea e cortes acidentais de um cirurgião com bisturi durante uma necropsia foram registrados. Vários casos foram rastreados até a injeção de um hormônio do crescimento derivado de tecido humano. A fervura e a irradiação não têm efeito, e até mesmo a autoclavação de rotina não é confiável nesse caso. Isso tem levado sugestões para que os cirurgiões utilizem instrumentos descartáveis onde houver o risco de exposição à CJD. Para esterilizar instrumentos reutilizáveis, a Organização Mundial de Saúde recomenda atualmente uma solução concentrada de hidróxido de sódio combinada a uma autoclavação prolongada a 134°C. Entretanto, há registros de que aplicações de um simples detergente de limpeza combinado a enzimas proteases para desfazer a estrutura dos príons podem ser uma solução eficaz para o problema.

Algumas tribos na Nova Guiné sofreram de uma doença TSE, chamada de **kuru** (palavra nativa para chacoalhar ou tremer). A transmissão do kuru aparentemente está relacionada à prática de rituais de canibalismo. Carleton Gajdusek recebeu o prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina, em 1976, por sua investigação sobre o kuru. A doença está desaparecendo à medida que a prática de rituais de canibalismo está se extinguindo.

Encefalopatia espongiforme bovina e doença de Creutzfeldt-Jakob variante

Uma TSE muito divulgada pela mídia é a **encefalopatia espongiforme bovina** (**BSE**, de *bovine spongiform encephalopathy*). A doença é mais conhecida como *doença da vaca louca*, devido ao comportamento dos animais. O surto que começou em 1986 na Grã-Bretanha foi finalmente controlado pelo sacrifício drástico dos rebanhos. A origem da doença geralmente é atribuída aos suplementos alimentares que contêm carne e ossos contaminados com príons, oriundos de ovinos infectados por *scrapie*, uma doença neurológica de endemia prolongada. Outra hipótese propõe que a BSE seja resultante de uma mutação espontânea em uma vaca e que não há conexão com o *scrapie*.

Existe uma necessidade urgente por testes confiáveis que diagnostiquem casos de BSE nos estágios iniciais assintomáticos nos animais vivos. Atualmente, os únicos testes disponíveis requerem tecido cerebral após a morte e detectam apenas os estágios avançados da doença. Na tentativa de impedir a introdução da BSE nos Estados Unidos, existem regras proibindo a utilização de carne de animais debilitados (caídos e incapazes de se levantar e caminhar) para qualquer finalidade e o uso de proteína animal como suplemento alimentar. A FDA proibiu o consumo humano de determinadas partes da carne de gado que são mais prováveis de conter um patógeno neurológico. Apenas uma pequena porcentagem dos animais nos Estados Unidos é testada para BSE – na Europa e no Japão, praticamente todos os animais abatidos são testados.

Se essa doença se estabelecesse no gado doméstico nos Estados Unidos, seria economicamente devastadora. Entretanto, há outro aspecto – que a doença poderia ser transmissível para os seres humanos. Na Grã-Bretanha e em alguns outros lugares ao redor do mundo, alguns casos de aparente CJD clássica apareceram em seres humanos relativamente jovens. A CJD raramente ocorre em grupos dessa idade, e teme-se que haja uma conexão com a BSE. As investigações também mostraram que essa variante da CJD (vCJD) difere de maneira significativa da CJD clássica (**Tabela 22.1**). Algumas centenas de casos foram identificadas até o momento. Considerando os longos períodos de incubação das doenças causadas por príon e que cerca de um milhão de bovinos tenham sido infectados com a BSE, há uma perturbadora possibilidade de que um grande número de casos de vCJD ainda possa aparecer. Hoje, entretanto, essa preocupação diminuiu, principalmente desde que foi observada uma redução do número de casos de um pequeno pico no ano 2000 e após a descoberta de que os pacientes afetados compartilham certo perfil genético limitado.

Caso clínico

Os cistos podem ser inalados com a poeira, e as amebas podem ser forçadas para dentro do nariz quando um nadador mergulha na água. A ameba atravessa a mucosa nasal e penetra no sistema nervoso central. Ela secreta enzimas hidrolíticas, que digerem a mucosa nasal e as células nervosas, permitindo o acesso ao espaço subaracnóideo. A ameba, então, alimenta-se das células nervosas digeridas. Uma semana antes, Patrícia e sua família haviam nadado nas fontes termais de Deep Creek. A menina não respeitou o alerta aos nadadores para manter a cabeça acima da água. O médico responsável também testou os títulos de anticorpos dos pais de Patrícia. O pai de Patrícia apresentou um título de anticorpos baixo (1:16) contra *N. fowleri*, porém ele não está doente; o soro de sua mãe apresentou-se negativo para a presença de anticorpos contra *N. fowleri*.

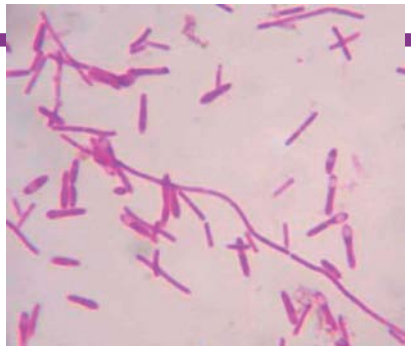
Qual é o tratamento para a meningoencefalite amebiana?

608 613 614 629 631 633

DOENÇAS EM FOCO 22.3

Doenças microbianas com sintomas neurológicos ou paralisia

Após consumir chili (receita feita com carne moída e feijão) enlatado, duas crianças apresentaram paralisia do nervo craniano seguida por paralisia descendente. As crianças estão sob ventilação mecânica. As sobras do chili em conserva foram testadas por bioensaio em camundongos. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam estar causando esses sintomas.



Coloração de gram do chili enlatado.

Doença	Patógeno	Sintomas	Modo de transmissão	Tratamento	Prevenção
DOENÇAS BACTERIANAS					
Tétano	*Clostridium tetani*	Trismo; espasmos musculares	Ferimento por perfuração	Imunoglobulina antitetânica (soro antitetânico); antibióticos	Vacina toxoide (DTaP, Td)
Botulismo	*Clostridium botulinum*	Paralisia flácida	Intoxicação de origem alimentar	Antitoxina	Alimentos em conservas adequadamente produzidos; lactantes não devem consumir mel
Lepra	*Mycobacterium leprae, M. lepromatosis*	Perda de sensação na pele; nódulos desfigurantes	Contato prolongado com secreções contaminadas	Dapsona, rifampicina, clofaximina	Possivelmente a vacina BCG
DOENÇAS VIRAIS					
Poliomielite	*Poliovirus*	Cefaleia, dor de garganta, rigidez na nuca; paralisia, se os nervos motores forem infectados	Ingestão de água contaminada (via fecal-oral)	Terapia suporte através da ventilação mecânica	Vacina contra pólio inativada (IPV, de *inactivated polio vaccine*)
Raiva	*Lyssavirus*	Infecção fatal; agitação, espasmos musculares, dificuldade de deglutição	Mordeduras de animais	Tratamento pós-exposição: imunoglobulina antirrábica (soro antirrábico) mais vacina	Vacina de célula diploide humana para pessoas de alto-risco; vacinação de animais domésticos
DOENÇA PROTOZOÓTICA					
Tripanossomíase africana	*Trypanosoma brucei rhodesiense, T. b. gambiense*	Infecção fatal; os sintomas precoces (cefaleia, febre) progridem para o coma	Mosca tsé-tsé	Suramina; pentamidina	Controle do vetor
DOENÇAS POR PRÍON					
Doença de Creutzfeldt-Jakob	Príon	Infecção fatal; os sintomas neurológicos incluem tremores	Hereditário; ingestão; transplantes	Nenhum	Nenhum
Kuru	Príon	Os mesmos da doença de Creutzfeldt-Jakob	Contato ou ingestão	Nenhum	Nenhum

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais são as recomendações para a esterilização de instrumentos cirúrgicos reutilizáveis quando a contaminação por príon é um fator a ser levado em consideração? **22-14**

Doenças causadas por agentes não identificados

OBJETIVO DO APRENDIZADO

22-15 Listar algumas possíveis causas da síndrome da fadiga crônica.

Síndrome da fadiga crônica

A comunidade médica há tempos está intrigada com os pacientes que reclamam de fadiga persistente que os impede de trabalhar e não tem uma causa aparente. Muitas vezes eles também reclamam de múltiplas alergias. Chamada de **síndrome da fadiga crônica** (**CFS**, de *chronic fatigue syndrome*), a condição debilitante estende-se por meses ou anos. Por muitos anos, a condição foi repudiada como uma reclamação de pessoas que estavam deprimidas ou simplesmente reclamando de sintomas triviais. Pesquisas recentes sobre a CFS, entretanto, sugerem que ela não é "fruto da cabeça das pessoas", mas que a doença está fortemente ligada ao sistema imune e pode apresentar um componente genético. Existe atualmente um nome alternativo mais impressionante, *encefalomielite miálgica* (*ME*, de *myalgic encephalomyelitis*). Pessoas que reclamam de CFS geralmente não se adaptam bem ao estresse diário e não respondem de modo adequado ao combate de infecções. A CFS, em geral, inicia-se como uma doença parecida com a gripe e que nunca vai embora. Alguns acham que ela é desencadeada por uma doença viral, como mononucleose infecciosa (causada pelo vírus *Epstein-Barr*), febre Q, doença de Lyme, entre outras. Em 2010, foi relatado que pacientes com CFS também eram frequentemente infectados por um retrovírus, denominado XMRV. Este é um membro de um grupo de vírus, chamados de *vírus relacionados ao vírus da leucemia murina* (*MLV*, de *murine leukemia virus*), que são conhecidos por causar problemas neurológicos em camundongos. Contudo, outros laboratórios não foram capazes de confirmar esse fato. A especulação mais recente foi proposta quando fragmentos da bactéria *Bartonella henselae*, o patógeno causador da doença da arranhadura do gato, foram encontrados em muitos pacientes com CFS. Por ser um patógeno "furtivo", que se esconde no interior de vasos sanguíneos e altera rapidamente o seu caráter imunológico, ele tornou-se um candidato atraente para a causa da CFS.

O CDC desenvolveu uma definição de diagnóstico para a CFS: uma fadiga persistente, sem explicação, que dura pelo menos seis meses. O paciente também deve exibir pelo menos quatro dos sintomas apresentados por uma lista, incluindo dor de garganta, sensibilidade nos linfonodos, dor muscular, dor em múltiplas articulações, cefaleias, sono não reparador, indisposição após a prática de exercícios e memória de curto prazo ou dificuldade de concentração. A condição não é incomum nos Estados Unidos; a prevalência é de 0,52% em mulheres e 0,29% em homens, totalizando estimadas 800 mil a 2,5 milhões de pessoas afetadas.

Não existe tratamento aprovado para a CFS, mas um fármaco experimental, Ampligen, está sendo testado. Ele é projetado para a estimulação da produção de interferons antivirais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Dê o nome de uma doença comum que pode estar associada à síndrome da fadiga crônica. **22-15**

* * *

Doenças em foco 22.3 resume as principais causas de doenças microbianas envolvendo sintomas neurológicos e paralisia.

Caso clínico

Patrícia é tratada com os antibióticos anfotericina B e rifampicina. *N. fowleri* é um protozoário bastante disseminado, mas a infecção causada por ele é rara. Cerca de 100 amebas por litro de água podem ser necessárias para desencadear uma infecção. Infecções inaparentes não são incomuns, sendo assim o baixo título de anticorpos apresentado pelo pai da menina sugere que ele tem uma infecção em curso. Patrícia faz parte dos menos de 10 pacientes registrados que sobreviveram à meningoencefalite amebiana primária. Patrícia sobreviveu graças ao raciocínio rápido do técnico de laboratório; a sua infecção foi diagnosticada precocemente e ela recebeu a terapia antiamebiana imediatamente.

608 613 614 629 631 633

Resumo para estudo

Estrutura e função do sistema nervoso (pp. 608-609)

1. O sistema nervoso central (SNC) é constituído pelo cérebro, protegido pelos ossos do crânio, e pela medula espinal, protegida pela coluna vertebral.
2. O sistema nervoso periférico (SNP) é constituído por nervos que se ramificam do SNC.
3. O SNC é recoberto por três camadas de membranas, chamadas de meninges: a dura-máter, a aracnoide e a pia-máter. O líquido cerebrospinal (LCS) circula entre as camadas aracnoide e a pia-máter no espaço subaracnóideo.
4. A barreira hematencefálica normalmente impede que muitas substâncias, inclusive anticorpos, entrem no cérebro.
5. Os microrganismos podem penetrar no SNC através de um trauma, ao longo dos nervos periféricos, e através da corrente sanguínea e do sistema linfático.
6. Uma infecção das meninges é chamada de meningite. Uma infecção do cérebro é chamada de encefalite.

Doenças bacterianas do sistema nervoso (pp. 609-618)

Meningite bacteriana (pp. 609-613)

1. A meningite pode ser causada por vírus, bactérias, fungos e protozoários.
2. As três principais causas de meningite bacteriana são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*.
3. Aproximadamente 50 outras espécies de bactérias oportunistas podem causar meningite.
4. *H. influenzae* faz parte da microbiota normal da garganta. Ela requer fatores sanguíneos para o seu crescimento; os sorotipos são baseados nas cápsulas.
5. *H. influenzae* tipo b é a causa mais comum de meningite em crianças com idade inferior a 4 anos.
6. Uma vacina conjugada contra o Hib, direcionada contra o antígeno polissacarídico capsular, encontra-se disponível.
7. *N. meningitidis* causa meningite meningocócica. Esta bactéria é encontrada na garganta de portadores saudáveis, sendo transmissível por gotículas de aerossóis ou pelo contato direto com secreções.
8. Os meningococos provavelmente têm acesso às meninges via corrente sanguínea. Elas podem ser encontradas em leucócitos no LCS.
9. Uma vacina de polissacarídeo capsular purificado contra os sorotipos A, C, Y e W-135 está disponível.
10. *S. pneumoniae* é comumente encontrado na nasofaringe.
11. As crianças são mais suscetíveis à meningite por *S. pneumoniae*. Não tratada, ela apresenta alta taxa de mortalidade.
12. Uma vacina conjugada contra *S. pneumoniae* encontra-se disponível.
13. *Listeria monocytogenes* causa meningite em recém-nascidos, imunossuprimidos, mulheres grávidas e pacientes com câncer.
14. Adquirida através da ingestão de alimentos contaminados, a listeriose pode ser assintomática em adultos saudáveis.
15. *L. monocytogenes* pode atravessar a placenta e causar aborto espontâneo e natimortos.

Tétano (pp. 613-614)

16. O tétano é causado por uma exotoxina produzida por *Clostridium tetani*.
17. O *C. tetani* produz a neurotoxina tetanospasmina, que causa os sintomas do tétano: espasmos, contração dos músculos que controlam a mandíbula e morte resultante dos espasmos dos músculos respiratórios.
18. A imunidade adquirida resulta da imunização com DTaP.
19. Após uma lesão, uma pessoa imunizada pode receber um reforço do toxoide tetânico. Uma pessoa não imunizada pode receber imunoglobulina (humana) antitetânica.
20. Desbridamento (remoção de tecido) e antibióticos podem ser usados para controlar a infecção.

Botulismo (pp. 614-617)

21. O botulismo é causado por uma exotoxina produzida pela bactéria *C. botulinum* em crescimento em alimentos.
22. Os tipos sorológicos da toxina botulínica variam em virulência, sendo o tipo A o mais virulento.
23. A toxina é uma neurotoxina que inibe a transmissão dos impulsos nervosos.
24. Visão turva ocorre em 1 a 2 dias; paralisia flácida progressiva segue em 1 a 10 dias, possivelmente resultando em morte por insuficiência cardíaca e respiratória.
25. O *C. botulinum* não cresce em alimentos ácidos ou em ambiente aeróbio. Os endósporos são mortos quando é realizada uma preparação adequada de enlatados e conservas. A adição de nitritos aos alimentos inibe o crescimento de *C. botulinum*.
26. A toxina é termolábil, sendo destruída por fervura (100°C) por cinco minutos.
27. Botulismo infantil resulta do crescimento de *C. botulinum* no intestino do bebê.
28. O botulismo em ferimentos ocorre quando *C. botulinum* cresce em ferimentos anaeróbios.
29. Para diagnóstico, camundongos protegidos com a antitoxina são inoculados com a toxina do paciente ou dos alimentos.

Hanseníase (pp. 617-618)

30. A hanseníase, ou doença de Hansen, é causada pelo *Mycobacterium leprae* ou pelo *M. lepromatosis*.
31. Estas bactérias nunca foram cultivadas em meios artificiais. Elas podem ser cultivadas em tatus e nas patas de camundongos.
32. A forma tuberculoide da doença é caracterizada pela perda de sensação na pele circundada por nódulos.
33. Na forma lepromatosa, ocorrem nódulos disseminados e necrose tecidual.
34. A hanseníase não é altamente contagiosa, sendo transmissível pelo contato prolongado com exsudatos.
35. Pessoas não tratadas geralmente morrem de complicações bacterianas secundárias, como a tuberculose.
36. O diagnóstico laboratorial tem como base a observação de bacilos acidorresistentes em uma biópsia de pele.

Doenças virais do sistema nervoso (pp. 618-626)

Poliomielite (pp. 618-620)

1. Os sintomas da poliomielite geralmente são dor de garganta e náusea, podendo também ocorrer paralisia (menos de 1% dos casos).
2. O poliovírus é transmissível pela ingestão de água contaminada com fezes.
3. O poliovírus primeiramente invade os linfonodos do pescoço e do intestino delgado. Viremia e envolvimento da medula espinal podem se seguir.
4. O diagnóstico tem como base o isolamento do vírus das fezes e das secreções da garganta.
5. A vacina Salk (uma vacina contra a pólio inativada [IPV]) envolve a injeção de vírus inativados pela formalina e reforços dentro de alguns anos. A vacina Sabin (uma vacina oral contra a pólio [OPV]) contém três linhagens vivas e atenuadas de poliovírus e é administrada oralmente.
6. A pólio é uma boa candidata para a eliminação por meio da vacinação.

Raiva (pp. 620-624)

7. O vírus da raiva (*Lyssavirus*) causa uma encefalite aguda, geralmente fatal, chamada de raiva.
8. A raiva pode ser contraída através da mordedura de um animal raivoso ou da invasão da pele. O vírus multiplica-se no músculo esquelético e no tecido conectivo.
9. A encefalite ocorre quando o vírus move-se ao longo dos nervos periféricos em direção ao SNC.
10. Os sintomas da raiva incluem espasmos dos músculos da boca e da garganta, seguidos por extensos danos ao cérebro e à medula espinal, e, consequentemente, a morte.
11. O diagnóstico laboratorial pode ser feito por testes DFA da saliva, do soro e do LCS, ou por meio de esfregaços do cérebro.
12. Os reservatórios da raiva nos Estados Unidos incluem gambás, morcegos, raposas e guaxinins. Gado doméstico, cães e gatos

podem contrair raiva. Roedores e coelhos raramente contraem a doença.

13. O tratamento pós-exposição inclui a administração de imunoglobulina antirrábica humana (RIG) juntamente com múltiplas injeções intramusculares da vacina.
14. O tratamento pré-exposição consiste em vacinação.
15. Outros genótipos de *Lyssavirus* causam doenças semelhantes à raiva.

Encefalite por arbovírus (pp. 624-626)

16. Os sintomas da encefalite são calafrios, cefaleia, febre e, por fim, coma.
17. Muitos tipos de vírus transmissíveis por mosquitos (chamados de arbovírus) causam encefalite.
18. A incidência de encefalite por arbovírus aumenta nos meses do verão, quando os mosquitos são mais numerosos.
19. Infecções por arbovírus que devem ser notificadas são encefalite equina oriental (EEE), encefalite equina ocidental (WEE), encefalite de Saint Louis (SLE), encefalite da Califórnia (CE) e vírus do Oeste do Nilo (WNV).
20. O diagnóstico tem como base testes sorológicos.
21. O controle do mosquito vetor é o modo mais eficaz de controlar a encefalite.

Doenças fúngicas do sistema nervoso (pp. 626-627)

Meningite por *Cryptococcus neoformans* (criptococose) (pp. 626-627)

1. *Cryptococcus* spp. são fungos encapsulados semelhantes a leveduras que causam criptococose.
2. A doença pode ser contraída pela inalação de fezes secas infectadas de pombos ou galinhas.
3. A doença se inicia como uma infecção pulmonar e pode se espalhar para o cérebro e para as meninges.
4. Pessoas imunossuprimidas são mais suscetíveis à criptococose.
5. O diagnóstico tem como base os testes de aglutinação em látex para os antígenos criptocócicos no soro ou no LCS.

Doenças protozoóticas do sistema nervoso (pp. 627-630)

Tripanossomíase africana (pp. 627-629)

1. A tripanossomíase africana é causada pelos protozoários *Trypanosoma brucei gambiense* e *T. b. rhodesiense* e é transmissível pela picada da mosca tsé-tsé.
2. A doença afeta o sistema nervoso do hospedeiro humano, causando letargia e, eventualmente, coma. Ela é comumente chamada de doença do sono.
3. O desenvolvimento da vacina é dificultado pela capacidade do parasito de alterar seus antígenos de superfície.

Meningoencefalite amebiana (pp. 629-630)

4. A encefalite causada pelo protozoário *Naegleria fowleri* é quase sempre fatal.
5. A encefalite amebiana granulomatosa, causada por *Acanthamoeba* spp. e *Balamuthia mandrillaris*, é uma doença crônica.

Doenças do sistema nervoso causadas por príons (pp. 630-633)

1. Príons são proteínas autorreplicativas sem ácido nucleico detectável.
2. As doenças do SNC que progridem lentamente e causam degeneração espongiforme são causadas por príons.
3. As encefalopatias espongiformes transmissíveis são causadas por príons que são transferíveis de um animal para outro.
4. A doença de Creutzfeldt-Jakob e o kuru são doenças humanas similares ao *scrapie*. Elas são transmissíveis entre os seres humanos.

Doenças causadas por agentes não identificados (p. 633)

Síndrome da fadiga crônica (p. 633)

1. A síndrome da fadiga crônica pode ser desencadeada por uma infecção microbiana.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. Se *Clostridium tetani* é relativamente sensível à penicilina, por que a penicilina não cura o tétano?
2. Que tratamento é utilizado contra o tétano nas seguintes condições?
   a. Antes de uma pessoa sofrer um ferimento por perfuração profunda.
   b. Após uma pessoa sofrer um ferimento por perfuração profunda.
3. Por que a descrição a seguir é usada para ferimentos que são suscetíveis à infecção por *C. tetani*: "… Ferimentos por perfuração profunda inadequadamente higienizados … aqueles com pouco ou nenhum sangramento... "?
4. Forneça as seguintes informações sobre a poliomielite: etiologia, método de transmissão, sintomas, prevenção. Por que as vacinas Salk e Sabin não são consideradas tratamentos para a poliomielite?
5. Preencha a tabela a seguir.

Agente causador da meningite	População suscetível	Transmissão	Tratamento
N. meningitidis			
H. influenzae			
S. pneumoniae			
L. monocytogenes			
C. neoformans			

6. Preencha a tabela a seguir.

Doença	Etiologia	Transmissão	Sintomas	Tratamento
Encefalite por arbovírus				
Tripanossomíase africana				
Botulismo				
Lepra				

7. DESENHE Na figura abaixo, identifique a porta de entrada de *H. influenzae*, *C. tetani*, toxina botulínica, *M. leprae*, poliovírus, *Lyssavirus*, arbovírus e *Acanthamoeba*.

8. Identifique os procedimentos para o tratamento da raiva após exposição. Faça um esboço dos procedimentos para a prevenção da doença antes da exposição. Qual a razão para as diferenças entre os procedimentos?
9. Forneça evidências de que a doença de Creutzfeldt-Jakob é causada por um agente transmissível.
10. NOMEIE Este organismo causa meningite e é transmissível principalmente através da inalação de fezes secas de pássaros contaminados. As infecções são tratadas com anfotericina B e flucitosina.

Múltipla escolha

1. Qual das seguintes alternativas é *falsa*?
   a. Apenas ferimentos por perfurações com pregos enferrujados resultam em tétano.
   b. A raiva raramente é observada em roedores (p. ex., ratos, camundongos).
   c. A pólio é transmissível pela via fecal/oral.
   d. A encefalite por arbovírus é muito comum nos Estados Unidos.
   e. Todas as alternativas acima são verdadeiras.
2. Qual das seguintes doenças *não* tem um reservatório animal ou vetor?
   a. Listeriose.
   b. Criptococose.
   c. Meningoencefalite amebiana.
   d. Raiva.
   e. Tripanossomíase africana.
3. Uma garota de 12 anos hospitalizada por síndrome de Guillain-Barré apresentava um histórico de quatro dias de cefaleia, tonturas, febre, dor de garganta e fraqueza nas pernas. As convulsões começaram duas semanas depois. As culturas bacterianas foram negativas. Ela morreu três semanas após a hospitalização. Uma necropsia revelou inclusões nas células cerebrais, que foram positivas em um teste de imunofluorescência. Ela provavelmente tinha:
   a. raiva.
   b. doença de Creutzfeldt-Jakob.
   c. botulismo.
   d. tétano.
   e. hanseníase.
4. Após receber um transplante de córnea, uma mulher desenvolveu demência e perda da função motora; ela, então, entrou em coma e morreu. As culturas foram negativas. Os testes sorológicos foram negativos. A necropsia revelou degeneração espongiforme cerebral. Ela muito provavelmente tinha:
   a. raiva.
   b. doença de Creutzfeldt-Jakob.
   c. botulismo.
   d. tétano.
   e. hanseníase.
5. A endotoxina é a responsável pelos sintomas causados por qual dos seguintes organismos?
   a. *N. meningitidis*.
   b. *S. pyogenes*.
   c. *L. monocytogenes*.
   d. *C. tetani*.
   e. *C. botulinum*.
6. O aumento da incidência de encefalite nos meses de verão é devido a:
   a. maturação dos vírus.
   b. aumento da temperatura.
   c. presença de mosquitos adultos.
   d. aumento da população de pássaros.
   e. aumento da população de cavalos.

Combine as seguintes opções com as afirmativas nas questões 7 e 8:

   a. Anticorpos antirrábicos.
   b. HDCV.

7. Induz a produção de uma proteção mais duradoura.
8. Usado para imunização passiva.

Utilize as seguintes opções para responder às questões 9 e 10:

   a. *Cryptococcus*.
   b. *Haemophilus*.
   c. *Listeria*.
   d. *Naegleria*.
   e. *Neisseria*.

9. Um exame microscópico do líquido cerebrospinal revela a presença de bastonetes gram-positivos.
10. Um exame microscópico do líquido cerebrospinal de uma pessoa que lava janelas em um edifício de uma grande cidade revela a presença de células ovoides.

Análise

1. A maioria de nós aprendeu que um prego enferrujado causa tétano. Qual é a origem dessa crença popular?
2. A OPV não é mais utilizada para a vacinação de rotina. Forneça a justificativa para essa política.

Aplicações clínicas e avaliação

1. Um bebê de 1 ano ficou letárgico e teve febre. Quando admitido no hospital, apresentava múltiplos abscessos cerebrais com cocobacilos gram-negativos. Identifique a doença, a etiologia e o tratamento.
2. Um criador de pássaros de 40 anos foi admitido no hospital com dor na mandíbula superior, perda progressiva da visão e disfunção da bexiga. Ele estava bem dois meses antes. Dentro de semanas, ele perdeu os reflexos das extremidades inferiores e, posteriormente, morreu. O exame de LCS revelou a presença de linfócitos. De que etiologia você suspeita? De que outras informações você precisa?
3. Uma bebê normal ganhou peso de forma adequada durante 12 semanas. Em seguida, ela parou de se alimentar. Seu tímpano direito estava inflamado, ela apresentava rigidez na nuca e uma temperatura de 40°C. O exame do LCS revelou a presença de cocobacilos gram-negativos. Identifique a doença e o tratamento adequado.

Na clínica

Como enfermeira obstétrica, você descobre que uma de suas pacientes desenvolveu sintomas semelhantes à mononucleose durante a gravidez.

Dica: leia sobre infecções congênitas nas páginas 657 e 663.

23 Doenças microbianas dos sistemas circulatório e linfático

O sistema circulatório consiste em coração, sangue e vasos sanguíneos. O sistema linfático consiste em linfa, vasos linfáticos, linfonodos e órgãos linfoides, que incluem as tonsilas, o apêndice, o baço e o timo. Os fluidos em ambos os sistemas circulam por todo o corpo, entrando em íntimo contato com muitos tecidos e órgãos. O sangue e a linfa distribuem nutrientes e oxigênio para os tecidos corporais, levando embora os resíduos. Entretanto, essas mesmas qualidades tornam os sistemas circulatório e linfático veículos para a disseminação dos patógenos que entram na circulação quando uma picada de inseto, uma agulha ou um ferimento penetram a pele. Por causa disso, muitos dos sistemas de defesa do corpo são encontrados no sangue e na linfa. As células fagocíticas circulantes são especialmente importantes; elas também podem ser encontradas em locais fixos, como nos linfonodos e no baço. O sangue é uma parte importante do nosso sistema imune adaptativo; anticorpos e células especializadas circulam para interceptar patógenos introduzidos no sangue. Entretanto, ocasionalmente, os sistemas de defesa encontrados no sangue estão sobrecarregados e, dessa forma, os patógenos proliferam explosivamente, com resultados desastrosos. O vírus da dengue (mostrado na fotografia) é um desses patógenos que cresce no interior de macrófagos, células do sistema imune. A dengue é descrita no Caso clínico deste capítulo.

Vírus da dengue (em azul) no interior de células.

Estrutura e função dos sistemas circulatório e linfático

OBJETIVO DO APRENDIZADO

23-1 Identificar o papel dos sistemas circulatório e linfático na disseminação e na eliminação das infecções.

O centro do **sistema circulatório** é o coração (**Figura 23.1**). A função desse sistema é fazer o sangue circular pelos tecidos do corpo, de modo que ele possa entregar certas substâncias às células e remover outras substâncias delas.

O sangue é uma mistura de elementos formados (ver Tabela 16.1, p. 447) de um líquido, chamado de plasma sanguíneo. O **sistema linfático** é uma parte essencial da circulação do sangue (**Figura 23.2**). À medida que o sangue circula, parte do plasma é filtrada dos capilares sanguíneos para dentro dos espaços entre as células teciduais, chamados de *espaços intersticiais*. O fluido circulante nos espaços intersticiais é chamado de *líquido intersticial*. Vasos linfáticos microscópicos que circundam as células teciduais são chamados de *capilares linfáticos*. À medida que o líquido intersticial se move ao redor das células teciduais, ele é captado pelos capilares linfáticos; o líquido, então, é chamado de *linfa*.

Já que os capilares linfáticos são muito permeáveis, eles prontamente capturam os microrganismos ou seus produtos. Dos capilares linfáticos, a linfa é transportada para dentro de vasos maiores, chamados de *vasos linfáticos*, os quais contêm válvulas que mantêm a linfa se movendo em direção ao coração. Por fim, toda a linfa retorna ao sangue logo antes de ele entrar no coração. Por conta dessa circulação, as proteínas e o fluido que foram filtrados do plasma retornam ao sangue.

Em vários pontos do sistema linfático são encontradas estruturas ovais, chamadas de *linfonodos* (corpos em forma de feijão que variam em tamanho desde alguns poucos milímetros a 2 cm), pelos quais a linfa flui. (Ver também Figura 16.5, p. 448). Dentro dos linfonodos estão os macrófagos fixos que ajudam a eliminar microrganismos infecciosos da linfa. Às vezes, os próprios linfonodos ficam infectados e se tornam visivelmente inchados e doloridos; linfonodos inchados são chamados de **bubões** (ver Figura 23.10, p. 649).

Os linfonodos também são componentes importantes do sistema imune corporal. Micróbios exógenos que entram nos linfonodos encontram dois tipos de linfócitos: as células B, as quais são estimuladas a se tornarem plasmócitos, que produzem anticorpos humorais; e as células T, que se diferenciam em células T efetoras, que são essenciais para a imunidade celular.

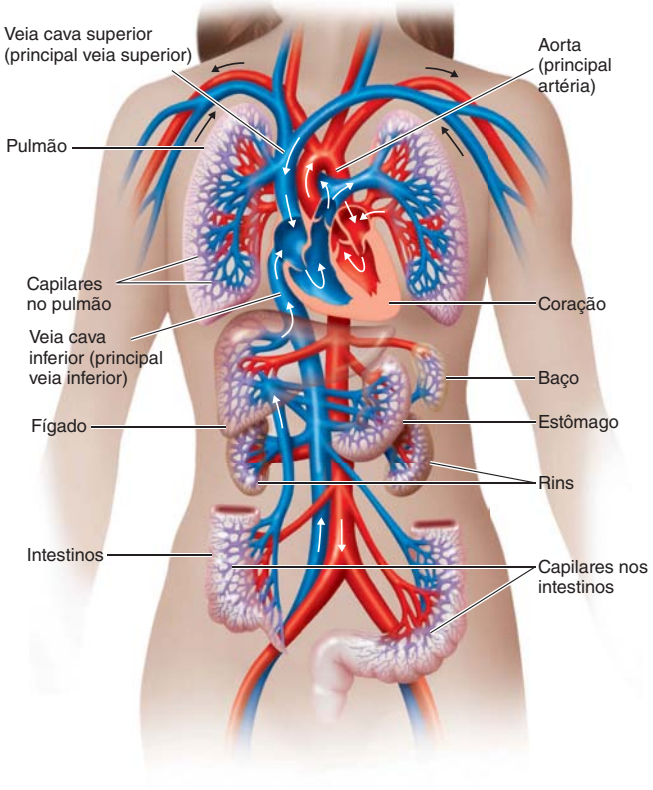


Figura 23.1 Sistema circulatório humano e estruturas relacionadas. Detalhes da circulação da cabeça e das extremidades não aparecem neste diagrama simplificado. O sangue circula do coração, através do sistema arterial (em vermelho), para os capilares (em roxo) nos pulmões e outras partes do corpo. Desses capilares, o sangue retorna pelo sistema venoso (em azul) ao coração.

P Como uma infecção focal pode se tornar sistêmica?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que o sistema linfático é tão precioso para o trabalho do sistema imune? **23-1**

Caso clínico: um contratempo chamado mosquito

Katie Tanaka, jovem perfeitamente saudável de 34 anos, acabou de retornar a Rochester, Nova York, após uma viagem de uma semana a Key West, na Flórida. Katie já imaginava ficar um pouco cansada após a longa viagem, ela fica surpresa ao se sentir exausta um dia após chegar em casa. Katie marca uma consulta com o seu médico naquela tarde, quando desenvolve febre, cefaleia e calafrios. O médico solicita um exame de urina; o resultado revela a presença de bactérias e hemácias na urina de Katie. O médico dela a diagnostica com infecção do trato urinário e prescreve antibióticos.

Dois dias depois, Katie retorna ao médico com uma cefaleia ainda mais severa, dor na parte posterior dos olhos agravada pelo movimento e se queixa de tonturas, embora não apresente mais febre. Katie está alerta e orientada, mas sofre com um desconforto significativo decorrente de sua cefaleia. Quando o médico solicita que ela feche os olhos e fique em pé com os pés unidos (tocando um ao outro), Katie começa a se desequilibrar, o que é um possível indicador de lesão cerebral.

Que infecções são possíveis? Leia mais para descobrir.

638 655 660 664 670

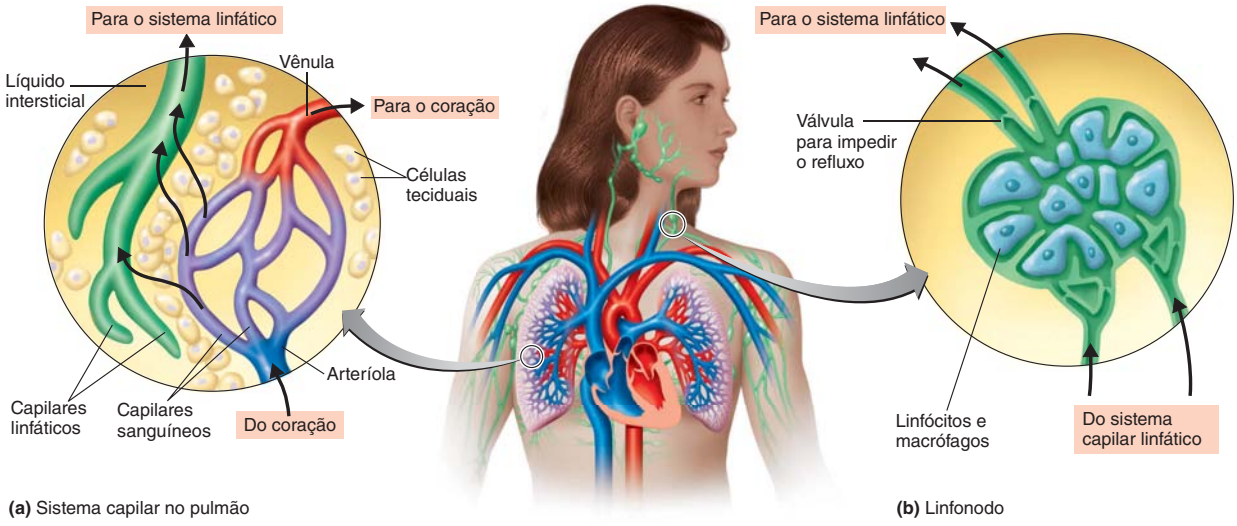


Figura 23.2 Relação entre os sistemas circulatório e linfático. **(a)** Dos capilares sanguíneos, parte do plasma é filtrada ao interior do tecido circundante, onde é chamado de líquido intersticial e entra nos capilares linfáticos. Esse líquido, agora chamado de linfa, retorna ao coração pelo sistema circulatório linfático (em verde), que canaliza a linfa para uma veia. **(b)** Toda a linfa que retorna ao coração deve passar através de pelo menos um linfonodo. (Ver também Figura 16.5, p. 448.)

P Qual é a função do sistema linfático na defesa contra uma infecção?

Doenças bacterianas dos sistemas circulatório e linfático

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **23-2** Listar os sinais e os sintomas da sepse e explicar a importância das infecções que evoluem para o choque séptico.
- **23-3** Diferenciar a sepse gram-negativa, a sepse gram-positiva e a sepse puerperal.
- **23-4** Descrever as epidemiologias da endocardite e da febre reumática.
- **23-5** Descrever a epidemiologia da tularemia.
- **23-6** Descrever a epidemiologia da brucelose.
- **23-7** Descrever a epidemiologia do antraz.
- **23-8** Descrever a epidemiologia da gangrena gasosa.
- **23-9** Listar três patógenos transmissíveis por mordeduras de animais e arranhões.
- **23-10** Comparar e contrastar os agentes causadores, os vetores, os reservatórios, os sintomas, os tratamentos e as medidas preventivas para a peste, a doença de Lyme e a febre maculosa das Montanhas Rochosas.
- **23-11** Identificar o vetor, a etiologia e os sintomas das cinco doenças transmissíveis por carrapatos.
- **23-12** Descrever as epidemiologias do tifo endêmico, do tifo murino endêmico e das febres maculosas.

Assim que as bactérias têm acesso à corrente sanguínea, elas tornam-se amplamente disseminadas. Em alguns casos, elas também são capazes de se reproduzir rapidamente.

Sepse e choque séptico

Embora o sangue normalmente seja estéril, números moderados de microrganismos podem entrar na corrente sanguínea sem causar danos. Em condições hospitalares, o sangue muitas vezes é contaminado em razão de procedimentos invasivos, como a inserção de catéteres e tubos de alimentação intravenosa. O sangue e a linfa contêm várias células fagocíticas de defesa. Além disso, o sangue tem pouco ferro disponível, o qual é necessário para o crescimento bacteriano. Entretanto, se as defesas dos sistemas circulatório e linfático falham, os micróbios podem proliferar no sangue. Uma doença aguda associada à presença e persistência de microrganismos patogênicos, ou de suas toxinas, no sangue é a chamada **septicemia**. Um termo similar que não é equiparado do ponto de vista médico com a septicemia é sepse, embora haja a tendência em usá-los como sinônimos. A **sepse** é definida como uma *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (*SIRS*, de *systemic inflammatory response syndrome*) causada por um foco de infecção que libera mediadores da inflamação dentro da corrente sanguínea. O local de infecção em si não é necessariamente a corrente sanguínea, e em cerca de metade dos casos nenhum micróbio é encontrado no sangue. A sepse e a septicemia são frequentemente acompanhadas do aparecimento de uma **linfangite**, vasos linfáticos inflamados visíveis, como estrias vermelhas sob a pele, percorrendo o braço ou a perna a partir do sítio da infecção (**Figura 23.3**).

Figura 23.3 Linfangite, um sinal de sepse. À medida que a infecção se dissemina de seu local original ao longo dos vasos linfáticos, as paredes inflamadas dos vasos tornam-se visíveis como estrias vermelhas.

P Por que a estria vermelha muitas vezes termina em certo ponto?

Se as defesas do corpo não controlarem rapidamente a infecção, bem como a SIRS resultante, os resultados são progressivos e frequentemente fatais. O primeiro estágio dessa progressão é a sepse. Os sinais e os sintomas mais óbvios são febre, calafrios e batimentos cardíacos e respiração acelerados. Quando a sepse resulta em uma queda da pressão arterial (*choque*) e na disfunção de pelo menos um órgão, ela é considerada uma **sepse severa**. Uma vez que os órgãos comecem a falhar, a taxa de mortalidade torna-se alta. Um estágio final, quando a baixa pressão sanguínea não pode mais ser controlada pela adição de fluidos, é o chamado de **choque séptico**.

Sepse gram-negativa

O choque séptico é mais provavelmente causado por bactérias gram-negativas. Lembre-se de que as paredes celulares de muitas bactérias gram-negativas (lipopolissacarídeos tóxicos [LPS]; ver p. 81) contêm endotoxinas que são liberadas após a lise da célula. Essas endotoxinas podem causar uma queda brusca na pressão sanguínea com seus sinais e sintomas associados. O choque séptico é geralmente chamado pelos seus nomes alternativos, *sepse gram-negativa* ou *choque endotóxico.* Menos de um milionésimo de um miligrama de endotoxina é suficiente para causar os sintomas. Cerca de 750 mil casos de choque séptico ocorrem a cada ano nos Estados Unidos; pelo menos 225 mil são fatais.

Um tratamento eficaz para a sepse severa e o choque séptico tem sido a prioridade médica por muitos anos. Os sintomas iniciais da sepse não são muito específicos ou particularmente alarmantes. Portanto, os tratamentos com antibióticos, que muitas vezes podem interrompê-la, não são administrados. A progressão para os estágios letais é rápida e geralmente impossível de ser tratada de modo eficaz. A administração de antibióticos pode até mesmo agravar a condição ao causar a lise de grandes quantidades de bactérias, que, então, liberam mais endotoxinas.

Além dos antibióticos, o tratamento do choque séptico envolve tentativas de neutralizar os componentes do LPS e as citocinas que causam a inflamação. As tentativas de desenvolvimento de um fármaco efetivo, capaz de realizar essa neutralização, não têm sido bem-sucedidas até o momento.

Sepse gram-positiva

Hoje, as bactérias gram-positivas são as causas mais comuns de sepse. Tanto os estafilococos quanto os estreptococos produzem exotoxinas potentes que causam a síndrome do choque tóxico, toxemia discutida no Capítulo 21 (p. 583). O uso frequente de procedimentos invasivos nos hospitais permite que as bactérias gram-positivas entrem na corrente sanguínea. Essas infecções associadas aos cuidados da saúde (IACSs) representam um risco em particular para os pacientes que são submetidos a procedimentos regulares de diálise para disfunção renal. Os componentes bacterianos que levam ao choque séptico na sepse gram-positiva não são conhecidos com certeza. Possíveis fontes são os vários fragmentos da parede celular de bactérias gram-positivas ou até mesmo o DNA bacteriano.

Um grupo especialmente importante de bactérias gram-positivas são os enterococos, os quais são responsáveis por muitas IACSs. Os enterococos são habitantes do colo humano e frequentemente contaminam a pele. Anteriormente considerados relativamente inofensivos, duas espécies específicas, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, são atualmente reconhecidas como as principais causas de IACSs de ferimentos e do trato urinário. Os enterococos têm uma resistência natural à penicilina e têm adquirido rapidamente resistência a outros antibióticos. O que os tornou uma emergência médica é o aparecimento de linhagens resistentes à vancomicina. A vancomicina (ver p. 559) costumava ser o único antibiótico ao qual essas bactérias, em particular o *E. faecium*, ainda eram sensíveis. Entre os isolados de *E. faecium* de IACSs da corrente sanguínea, hoje cerca de 90% são resistentes.

Até este ponto, a nossa discussão sobre os estreptococos tem focado no grupo sorológico A. Contudo, existe uma preocupação cada vez mais crescente em relação aos **estreptococos do grupo B** (**GBS**, de *group B streptococci*). *S. agalactiae* é o único GBS, sendo este a causa mais comum de *sepse neonatal*, que representa um risco à vida. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam que mulheres grávidas sejam testadas para a presença de GBS vaginal, e que as mulheres positivas recebam antibióticos durante o parto.

Sepse puerperal

A **sepse puerperal**, também chamada de **febre puerperal** e **febre do parto**, é uma IACS. Ela começa como uma infecção do útero resultante de parto ou aborto. *Streptococcus pyogenes*, um estreptococo β-hemolítico do grupo A, é a causa mais frequente, embora outros organismos possam causar infecções desse tipo.

A sepse puerperal progride de uma infecção do útero para uma infecção da cavidade abdominal (*peritonite*) e, em muitos casos, para sepse. Em um hospital de Paris, entre 1861 e 1864, de 9.886 mulheres que deram à luz, 1.226 (12%) morreram devido a essas infecções. Essas mortes foram altamente desnecessá-

rias. Quase 20 anos antes, Oliver Wendell Holmes, nos Estados Unidos, e Ignaz Semmelweiss, na Áustria, haviam demonstrado claramente que a doença era transmissível pelas mãos e pelos instrumentos das parteiras ou dos médicos, e que a antissepsia das mãos e a desinfecção dos instrumentos poderia impedir essa transmissão. Os antibióticos, sobretudo a penicilina, e as práticas modernas de higiene hoje têm feito da sepse puerperal por *S. pyogenes* uma complicação incomum nos partos.

Terapia para a sepse

Uma terapia efetiva para a sepse é uma prioridade médica e provavelmente exigirá abordagens inteiramente novas. Por um lado, os sintomas da sepse são, em grande parte, causados pela resposta do corpo à infecção, resposta que tem sido descrita como "desnecessariamente exuberante". Qualquer agente capaz de suprimir essa resposta o faria independentemente da origem da infecção. Mesmo na ausência dessas terapias, o atendimento conferido aos pacientes com sepse tem melhorado, e a taxa de mortalidade nos últimos anos diminuiu bastante, mas ainda gira em torno de 20 a 25%.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais são as duas condições que definem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica da sepse? **23-2**
- As endotoxinas que causam a sepse são oriundas de bactérias gram-positivas ou gram-negativas? **23-3**

Infecções bacterianas do coração

A parede do coração consiste em três camadas. A camada interna, chamada de *endocárdio*, reveste o músculo cardíaco em si e recobre as valvas. Uma inflamação do endocárdio é chamada de **endocardite**.

Um tipo de endocardite bacteriana, a **endocardite bacteriana subaguda** (assim denominada por se desenvolver lentamente; **Figura 23.4**), é caracterizada por febre, fraqueza generalizada e um sopro no coração. Em geral, é causada por estreptococos α-hemolíticos (com mais frequência, *Streptococcus viridans*), os quais são comuns na cavidade oral, embora enterococos e estafilococos também possam estar envolvidos. A condição provavelmente surge a partir de um foco de infecção em qualquer parte do corpo, como nos dentes ou nas tonsilas. Os microrganismos são liberados por extrações de dentes ou tonsilectomias, entram na corrente sanguínea e encontram o seu caminho para o coração. Normalmente, essas bactérias seriam rapidamente eliminadas do sangue pelos mecanismos de defesa do corpo. Entretanto, em indivíduos cujas valvas cardíacas são anormais, devido a defeitos cardíacos congênitos ou doenças, como a febre reumática e a sífilis, as bactérias alojam-se nas lesões preexistentes. Dentro das lesões, as bactérias multiplicam-se e ficam retidas nos coágulos sanguíneos, que as protegem da fagocitose e dos anticorpos. À medida que a multiplicação progride e que os coágulos aumentam de tamanho, fragmentos do coágulo rompem-se e podem bloquear os vasos sanguíneos ou se alojar nos rins. Com o tempo, a função das valvas do coração é prejudicada. Se não tratada com antibióticos apropriados, a endocardite bacteriana subaguda é fatal em poucos meses.

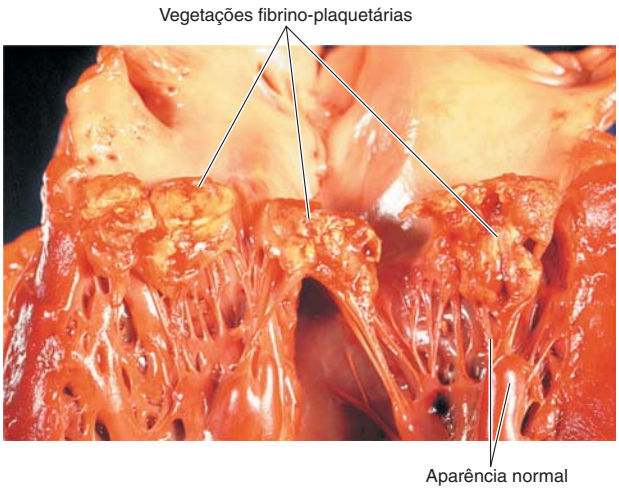


Figura 23.4 Endocardite bacteriana. Este é um caso de endocardite subaguda, ou seja, a condição desenvolveu-se em um período de semanas ou meses. O coração foi dissecado para expor a valva mitral. As estruturas em formato de cordões conectam a valva cardíaca aos músculos operantes.

P Como um *piercing* na língua pode levar a um quadro de endocardite bacteriana subaguda?

Um tipo progressivo mais rápido de endocardite bacteriana é a **endocardite bacteriana aguda**, que geralmente é causada pelo *Staphylococcus aureus*. Os organismos encontram o seu caminho do local inicial da infecção para as valvas normais ou anormais; a destruição rápida das valvas do coração muitas vezes é fatal em alguns dias ou semanas, se não tratada. Os estreptococos também podem causar **pericardite**, inflamação do saco que circunda o coração (o *pericárdio*).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais procedimentos médicos normalmente são a causa da endocardite? **23-4**

Febre reumática

As infecções estreptocócicas, como aquelas causadas pelo *Streptococcus pyogenes*, muitas vezes levam à **febre reumática**, geralmente considerada uma complicação autoimune. Ela ocorre principalmente em pessoas com idades entre 4 a 18 anos e, com frequência, desenvolve-se após um episódio de dor de garganta estreptocócica. Em geral, a doença manifesta-se como um curto período de artrite e febre. Nódulos subcutâneos nas articulações frequentemente acompanham esse estágio (**Figura 23.5**). Em cerca da metade das pessoas afetadas, uma inflamação do coração, provavelmente resultante de uma reação imune mal direcionada contra a proteína M estreptocócica, danifica as valvas. A reinfecção com estreptococos renova o ataque imune. O dano às valvas cardíacas pode ser grave o suficiente para resultar em insuficiência e morte. As pessoas que já apresentaram um episódio de febre reumática estão em risco de novo dano imunológico, devido à estimulação do sistema imune, ao adquirirem repetidas infecções de garganta por estreptococos. As bactérias permaneceram sensíveis à penicilina, e os pacientes

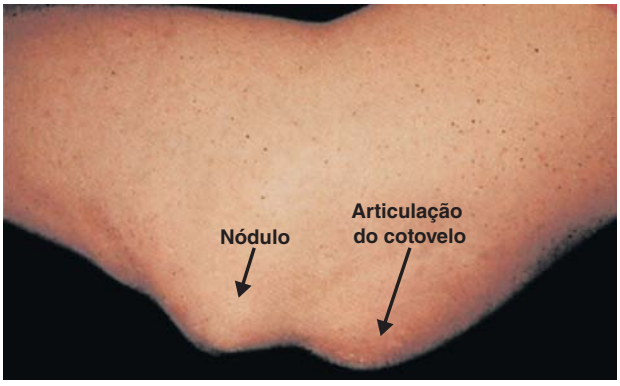


Figura 23.5 Nódulo causado pela febre reumática. A febre reumática recebeu este nome, em parte, devido aos nódulos subcutâneos característicos que aparecem nas articulações, como mostrado no cotovelo desse paciente. A infecção por estreptococos β-hemolíticos do grupo A algumas vezes resulta nesta complicação autoimune.

P A febre reumática é uma infecção bacteriana?

com um risco em particular, como esses, geralmente recebem uma injeção preventiva mensal de penicilina G benzatina de ação prolongada.

Cerca de 10% das pessoas com febre reumática desenvolvem **coreia de Sydenham**, complicação incomum conhecida na Idade Média como dança de Saint Vitus. Vários meses após um episódio de febre reumática, o paciente (muito provavelmente do sexo feminino) apresenta movimentos involuntários, sem propósito, durante as horas de vigília. Ocasionalmente, sedação é necessária para impedir que o paciente se lesione pela agitação dos braços e das pernas. A condição desaparece depois de alguns meses.

A sepse e as infecções do coração estão resumidas em Doenças em foco 23.1.

Tularemia

A **tularemia** é um exemplo de doença *zoonótica*, isto é, uma doença transmissível pelo contato com animais infectados, neste caso, mais comumente coelhos e esquilos. O nome é derivado do Condado de Tulare, na Califórnia, onde a doença foi observada pela primeira vez em esquilos, em 1911. O patógeno é *Francisella tularensis*, pequeno bacilo gram-negativo. Ele pode entrar nos seres humanos por várias vias. A mais comum é a penetração da pele através de pequenas abrasões, onde o microrganismo cria uma úlcera no local. Cerca de uma semana após a infecção, os linfonodos locais aumentam, muitos apresentando bolsas de pus (ver quadro Foco clínico, p. 645.) A bactéria pode se multiplicar nos macrófagos – em até mil vezes. A mortalidade muitas vezes é menor que 3%. Se não tratada, a proliferação de *F. tularensis* pode levar à sepse e à infecção de múltiplos órgãos.

Quase 90% dos casos nos Estados Unidos estão relacionados ao contato com coelhos, e a doença é mais conhecida localmente como *febre do coelho*. A tularemia também é transmissível em algumas regiões por carrapatos e insetos, sendo conhecida nestes locais como *febre da mosca do cervo.* Infecção respiratória, geralmente oriunda de poeira contaminada pela urina ou pelas fezes de animais infectados, pode causar uma pneumonia aguda, com uma taxa de mortalidade maior que 30%. A dose infectiva é muito pequena e a manipulação desse organismo requer procedimentos de biossegurança nível 3 (ver p. 160).

Por algum tempo, eram tão poucos (menos de 200) os casos de tularemia registrados anualmente nos Estados Unidos que ela foi removida da lista nacional de doenças notificáveis. Entretanto, a preocupação de que ela possa ser usada como arma biológica levou recentemente à sua reintegração à lista. A **Figura 23.6** ilustra a distribuição geográfica da tularemia dentro dos Estados Unidos. Ela também é encontrada em muitas regiões do Hemisfério Norte.

A localização intracelular da bactéria é um problema para a quimioterapia. Antibióticos, como a tetraciclina, administrados de 10 a 15 dias, são um tratamento efetivo.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais animais são os reservatórios mais comuns da tularemia? **23-5**

Brucelose (febre ondulante)

Apresentando mais de 500 mil novos casos humanos anualmente, a **brucelose** é a zoonose bacteriana mais comum do mundo. O Oriente Médio é uma área endêmica, e vários países da região registram a mais alta incidência da doença no mundo. Ela é muito difundida no Mediterrâneo e no sudeste da Europa, na Ásia, na América Latina e no Caribe. Ela também é economicamente importante como doença de animais nos países em desenvolvimento. Em geral, casos humanos de brucelose não são fatais, mas a doença tende a persistir no sistema reticuloendotelial (ver p. 649), onde as bactérias evadem as defesas do hospedeiro; elas são, sobretudo, capazes de escapar das células fagocíticas. Essa habilidade permite a sobrevivência de longa duração e a replicação. A doença, em geral, torna-se crônica e é capaz de afetar qualquer órgão do sistema.

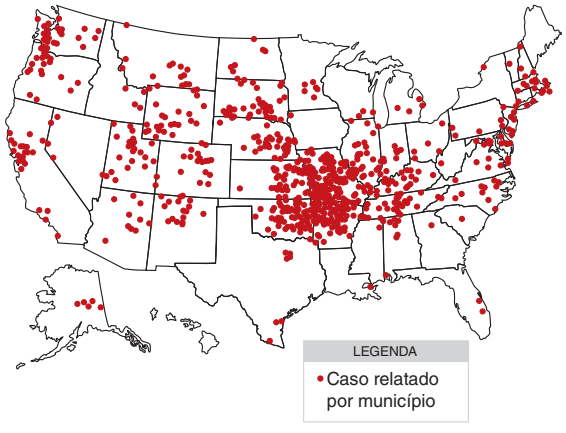


Figura 23.6 Casos de tularemia nos Estados Unidos (2001-2010). Foram registrados 1.133 casos nos municípios de residência. Cada ponto representa um caso.

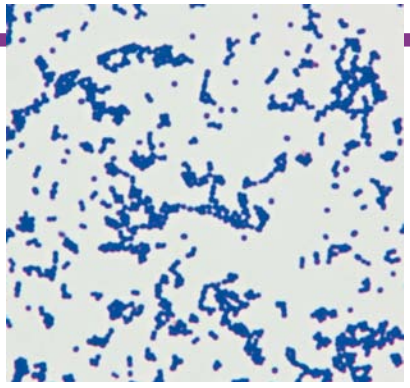
Fonte: CDC *MMWR* 62(47): 963-966; sexta-feira, 29 de novembro de 2013.

P Que região mais próxima a você tem registrado tularemia?

DOENÇAS EM FOCO 23.1

Infecções de reservatórios humanos

O diagnóstico diferencial é o processo de identificação de uma doença por meio da avaliação de um paciente e da comparação dos resultados a uma lista de possíveis doenças. Um diagnóstico diferencial é importante para que se inicie o tratamento e para os testes laboratoriais. Microrganismos em circulação no sangue podem indicar uma infecção grave descontrolada. Por exemplo, uma mulher de 27 anos apresentou febre e tosse por 5 dias. Ela foi hospitalizada quando a sua pressão sanguínea caiu. Apesar do tratamento intensivo com fluidos e das altas doses de antibióticos, ela morreu cinco horas após ser hospitalizada. Cocos gram-positivos, catalase-negativos, foram isolados de seu sangue. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.



Cocos gram-positivos LM 5 μm

Doença	Patógeno	Sintomas	Reservatório	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS					
Choque séptico	Bactérias gram-negativas, enterococos, estreptococos do grupo B	Febre, calafrios, aumento da frequência cardíaca; linfangite	Corpo humano	Injeção; cateterização	Antibióticos
Sepse puerperal	*Streptococcus pyogenes*	Peritonite; sepse	Nasofaringe humana	Infecções adquiridas em hospitais (IAH)	Penicilina
Endocardites **Bacteriana subaguda** **Bacteriana aguda**	Principalmente estreptococos alfa-hemolíticos; *Staphylococcus aureus*	Febre, fraqueza generalizada, sopro no coração; dano às valvas cardíacas	Nasofaringe humana	De infecção focal	Antibióticos
Pericardite	Streptococcus pyogenes	Febre; fraqueza generalizada; sopro no coração	Nasofaringe humana	De infecção focal	Antibióticos
Febre reumática	Estreptococos beta-hemolíticos do grupo A	Artrite, febre; danos às valvas cardíacas	Reações imunes às infecções estreptocócicas	Não transmissível	Suporte; prevenção: penicilina para tratar as infecções de garganta por estreptococos
DOENÇAS VIRAIS					
Linfoma de Burkitt	Vírus Epstein-Barr (EB)	Tumor	Desconhecido	Desconhecido	Cirurgia
Mononucleose infecciosa	Vírus EB	Febre, fraqueza generalizada	Seres humanos	Saliva	Nenhum
Citomegalovírus	Citomegalovírus	Principalmente assintomáticos; uma infecção inicial adquirida durante a gestação pode ser prejudicial ao feto	Seres humanos	Fluidos corporais	Ganciclovir; fomivirsen
ETIOLOGIA DESCONHECIDA					
Síndrome de Kawasaki	Desconhecido	Febre, erupção, anomalias das artérias coronárias	Desconhecido	Desconhecido	Nenhum

As bactérias *Brucella* são pequenos bastonetes cocoides gram-negativos e aeróbios. Durante a manipulação em laboratório, elas são facilmente transmissíveis pelo ar, e sua manipulação é considerada perigosa. De fato, elas são consideradas um agente potencial de bioterrorismo. Existem três espécies de bactéria *Brucella* de maior interesse. *Brucella abortus* é encontrada principalmente no gado, mas também infecta camelos, bisões e diversos outros animais. A *Brucella suis* é uma espécie que infecta principalmente suínos, mas é conhecida por infectar bovinos mantidos em contato com rebanhos suínos. Funcionários de abatedouros que entram em contato com carcaças de suínos estão em risco de contrair brucelose dessa espécie. O patógeno mais severo, e a causa da maioria dos casos humanos, é *Brucella melitensis*. Hoje, essa espécie é mais comumente encontrada em cabras e ovelhas.

No presente momento, a maioria dos casos de brucelose é causada por *B. melitensis,* predominantemente entre hispânicos. A doença é endêmica no México e geralmente chega aos Estados Unidos em produtos alimentícios não pasteurizados, como o queijo de pasta mole mexicano feito de leite de cabra.

Em geral, o período de incubação é de 1 a 3 semanas, mas pode ser bem maior. Os sintomas da brucelose apresentam um amplo espectro, dependendo do estágio da doença e dos órgãos afetados. Costumam incluir febre (que apresenta caráter irregular, surge em "ondas", o que conferiu à doença o nome alternativo de *febre ondulante*), indisposição, suores noturnos e dores musculares. Embora vários testes sorológicos estejam disponíveis, há ainda a necessidade de um teste diagnóstico definitivo. A prova diagnóstica final é o isolamento da *Brucella* do sangue ou do tecido do paciente. Uma vez que a doença não é comum, o diagnóstico muitas vezes deve partir de entrevistas com o paciente, que sugerem um contato em áreas endêmicas.

A antibioticoterapia é possível, uma vez que as bactérias não têm apresentado desenvolvimento de resistência. Contudo, o tratamento deve ser de longo prazo (mínimo de 6 semanas) e deve envolver uma combinação de pelo menos dois antibióticos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual grupo étnico nos Estados Unidos é mais comumente afetado pela brucelose? Por quê? **23-6**

Antraz

Em 1877, Robert Koch isolou o *Bacillus anthracis*, a bactéria que causa o **antraz** em animais. O bacilo formador de endósporo é um microrganismo gram-positivo, aeróbio, aparentemente capaz de crescer lentamente em determinados tipos de solo que apresentam condições de umidade específicas. Os endósporos já sobreviveram em testes de solo por mais de 60 anos. A doença atinge principalmente mamíferos com hábitos de pastejo, como bovinos e ovinos. Os endósporos do *B. anthracis* são ingeridos juntamente com as gramíneas, causando sepse fulminante.

A incidência de antraz humano atualmente é rara nos Estados Unidos. Pessoas em risco são aquelas que trabalham com animais, peles, lã e outros produtos animais de certos países estrangeiros. (Ver Caso clínico, Capítulo 2.)

As infecções por *B. anthracis* são iniciadas por endósporos. Uma vez introduzidos no corpo, eles são capturados pelos macrófagos, onde germinam em células vegetativas. Eles não são destruídos, mas, ao contrário, multiplicam-se, finalmente destruindo o macrófago. As bactérias liberadas, então, entram na corrente sanguínea, replicam-se rapidamente e secretam toxinas.

Figura 23.7 Lesão por antraz. O edema e a formação de uma crosta preta ao redor do ponto de infecção são características do antraz cutâneo.

P Quais são os outros tipos de antraz?

Os principais fatores de virulência de *B. anthracis* são duas exotoxinas. Ambas as toxinas compartilham um terceiro componente tóxico, uma proteína de ligação ao receptor celular, chamada de *antígeno protetor*, que liga as toxinas às células-alvo e permite a sua entrada. Uma toxina, a *toxina de edema,* causa edema local (inchaço) e interfere com a fagocitose pelos macrófagos. A outra toxina, a *toxina letal*, destrói macrófagos, seu alvo específico, o que desabilita uma defesa essencial do hospedeiro. Além disso, a cápsula de *B. anthracis* é bastante incomum. Ela não é um polissacarídeo, mas é constituída de resíduos de aminoácidos, que, por alguma razão, não estimulam uma resposta protetora pelo sistema imune. Portanto, uma vez que as bactérias antraz entram na corrente sanguínea, elas proliferam sem qualquer inibição eficaz até que haja dezenas de milhões por mililitro. Essas populações imensas de bactérias secretoras de toxinas, por fim, destroem o hospedeiro.

O antraz afeta os seres humanos de três formas: antraz cutâneo, antraz gastrintestinal e antraz inalatório (pulmonar).

O **antraz cutâneo** resulta do contato com material contendo endósporos de antraz. Mais de 90% dos casos de ocorrência natural em seres humanos são cutâneos; o endósporo entra em alguma lesão pequena na pele. Surge uma pápula e, por fim, vesículas, as quais se rompem e formam uma área ulcerada, em depressão, coberta por uma escara (crosta) negra, como mostrado na **Figura 23.7**. (O nome *antraz* é derivado da palavra grega que significa carvão.) Na maioria dos casos, o patógeno não entra na corrente sanguínea, e outros sintomas são limitados a uma febre baixa e indisposição. Todavia, caso a bactéria entre na corrente sanguínea, a mortalidade sem tratamento antibiótico pode chegar a 20%; com a antibioticoterapia, a taxa de mortalidade geralmente é inferior a 1%.

Uma forma relativamente rara de antraz é o **antraz gastrintestinal**, causada pela ingestão de alimentos cozidos inadequadamente contendo endósporos de antraz. Os sintomas são náusea, dor abdominal e diarreia sanguinolenta. Lesões ulcerativas ocorrem no trato gastrintestinal, desde a boca e a garganta até, principalmente, os intestinos. A mortalidade geralmente é de mais de 50%.

A forma mais perigosa do antraz em seres humanos é o **antraz inalatório** (**pulmonar**). Os endósporos inalados para os

FOCO CLÍNICO

Uma criança doente

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os agentes de saúde se perguntam quando tentam solucionar um problema clínico. Tente responder cada questão antes de passar à próxima.

1. No dia 15 de fevereiro, Tyler, menino de 3 anos, é levado ao pediatra apresentando febre, indisposição, linfonodo axilar esquerdo dolorido e descamação do dedo anelar esquerdo. Amoxicilina é prescrita para esse caso.

   Quais doenças são possíveis?

2. Uma febre intermitente e o aumento no linfonodo persistem por 49 dias. Tyler foi submetido a uma biópsia excisional do linfonodo axilar esquerdo. O tecido excisado foi cultivado; a coloração de Gram das bactérias que cresceram na cultura é mostrada na figura.

   Quais testes adicionais você faria?

3. Testes sorológicos revelaram os seguintes resultados:

Patógeno	Título de anticorpo
Bartonella	0
Ehrlichia	0
Francisella	4.096
Citomegalovirus	0
Toxoplasma gondii	0

Tyler demonstra uma melhora após o tratamento com ciprofloxacina.

Qual é a causa da infecção?
O que você precisa saber?

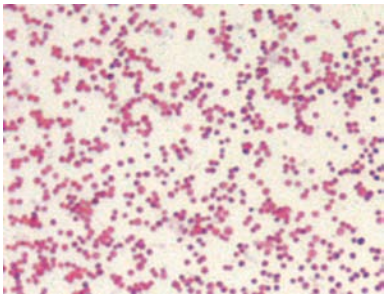
4. A PCR é utilizada para confirmar a identificação de *Francisella tularensis*. Entre 2 de janeiro e 8 de fevereiro, a família de Tyler havia adquirido seis *hamsters* de uma loja de animais de estimação. Cada *hamster* morreu de diarreia uma semana após a compra. Um deles mordeu o dedo anelar esquerdo do menino.

   Onde você vai procurar a fonte da infecção?

5. Os funcionários da loja registraram um número incomum de mortes entre os *hamsters*, porém de nenhum outro animal durante janeiro e fevereiro. Outros oito clientes registraram que seus *hamsters* morreram em menos de duas semanas após a compra. Os *hamsters* disponíveis na loja apresentaram-se negativos para *F. tularensis* por sorologia e cultura. Um dos dois gatos da loja mantidos como animais de estimação apresentou um teste sorológico positivo para *F. tularenesis* com um título de 256. Os *hamsters* vieram de clientes cujos animais de estimação geraram ninhadas inesperadas.

   Qual é a fonte mais provável de infecção?

6. Os *hamsters* vieram de diferentes fontes, assim, provavelmente não eram a origem da infecção. O teste sorológico positivo em um dos gatos sugere que roedores selvagens infectados infestaram a loja e espalharam a infecção para os *hamsters* ao urinarem e defecarem nas gaiolas. O gato infectado pode ter tido uma doença não reconhecida após capturar ou comer um roedor infectado.



Bactérias cultivadas a partir do linfonodo, coradas por Gram LM 2 μm

Os agentes de saúde pública devem estar atentos ao fato de que os roedores de estimação podem ser uma fonte de tularemia. A identificação do organismo é importante, uma vez que muitas vezes ele é resistente aos antibióticos comumente utilizados para as infecções sistêmicas e de pele e por ele ser um potencial agente de terrorismo biológico.

Fonte: adaptado de *MMWR* 53(52): 1202, 7 de janeiro de 2005 e *MMWR* 62(47): 963-966; sexta-feira, 29 de novembro de 2013.

pulmões têm alta probabilidade de entrar na corrente sanguínea. Os sintomas dos primeiros dias da infecção não são muito alarmantes: febre branda, tosse e alguma dor no peito. Os antibióticos podem conter a doença neste estágio, mas a menos que a suspeita de antraz seja alta, é improvável que eles sejam administrados. Quando a bactéria entra na corrente sanguínea e prolifera, a doença progride em 2 a 3 dias para um choque séptico, que, em geral, mata o paciente dentro de 24 a 36 horas. A taxa de mortalidade é excepcionalmente alta, aproximando-se dos 100%.

Os antibióticos são eficazes no tratamento do antraz se forem administrados a tempo. Os antimicrobianos recomendados atualmente são a ciprofloxacina ou a doxiciclina mais um ou dois agentes que sejam reconhecidamente ativos contra o patógeno. Um avanço recente no tratamento do antraz inalatório sintomático consiste no uso do raxibacumab, que inibe a formação da toxina. Esse anticorpo monoclonal se mostrou efetivo em estudos com animais. Como precaução, as pessoas que foram expostas aos endósporos do antraz podem receber doses preventivas dos antibióticos por um tempo. Esse período geralmente é muito longo, uma vez que a experiência tem mostrado que até 60 dias podem transcorrer antes que os endósporos inalados germinem e iniciem a doença ativa.

A vacinação do gado contra o antraz é um procedimento padrão em áreas endêmicas. Uma única dose de uma vacina viva atenuada efetiva é usada. Contudo, essa vacina não é considerada segura para o uso em seres humanos. A única vacina atualmente aprovada para uso em seres humanos contém uma forma inativada da toxina antigênica protetora e foi criada para impedir a entrada das outras duas toxinas nas células do hospedeiro. A vacina requer uma série de seis injeções durante um período de 18 meses, seguido de reforços anuais. Tendo em vista o uso recente do antraz como agente de bioterrorismo (ver quadro Aplicações da microbiologia, p. 648), a necessidade de uma vacina humana de administração mais prática tem se tornado cada vez mais

Figura 23.8 Dedos do pé de um paciente com gangrena. Esta doença é causada por *Clostridium perfringens* e outros clostrídios. O tecido escuro, necrótico, resultante de má circulação ou lesão, fornece condições de crescimento anaeróbio para as bactérias, que, então, progressivamente destroem o tecido adjacente.

P Como a gangrena pode ser prevenida?

urgente. O alvo é uma vacina que requeira não mais do que três injeções e atue rápido o bastante para que possa ser administrada logo *após* a exposição aos endósporos do antraz.

O diagnóstico de antraz geralmente consiste no isolamento e na identificação do *B. anthracis* a partir de espécimes clínicos – procedimento muito lento para a detecção de surtos por bioterrorismo. Um teste sanguíneo pode detectar tanto os casos de antraz inalatório quanto cutâneo no período de uma hora. Além disso, algumas instalações de triagem de correspondências são equipadas com sensores eletrônicos automatizados, que podem imediatamente detectar os esporos de antraz.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- De que forma animais, como o gado, tornam-se vítimas do antraz? **23-7**

Gangrena

Se um ferimento faz o suprimento sanguíneo ser interrompido, condição conhecida como **isquemia**, o ferimento torna-se anaeróbio. A isquemia leva à **necrose**, ou morte tecidual. A morte do tecido mole resultante da perda de suprimento sanguíneo é chamada de **gangrena** (**Figura 23.8**). Essas condições também podem ocorrer como complicação do diabetes.

Substâncias liberadas de células mortas ou em processo de morte oferecem nutrientes para muitas bactérias. Várias espécies do gênero *Clostridium*, que são anaeróbias gram-positivas formadoras de endósporo, amplamente encontradas no solo e no trato intestinal dos seres humanos e dos animais domésticos, crescem rapidamente nessas condições. *C. perfringens* é a espécie mais comumente envolvida na gangrena, contudo outros clostrídios e diversas outras bactérias também podem crescer nesses ferimentos.

Uma vez que a isquemia e a necrose subsequente, causadas pela interrupção do suprimento sanguíneo, tenham se estabelecido, a **gangrena gasosa** pode se desenvolver, sobretudo no tecido muscular. À medida que os microrganismos *C. perfringens* crescem, eles fermentam carboidratos no tecido e produzem gases (dióxido de carbono e hidrogênio) que incham o tecido. As bactérias produzem toxinas, que se movem ao longo dos feixes das fibras musculares, destruindo as células e produzindo tecido necrótico, que é favorável a mais crescimento bacteriano. Por fim, essas toxinas e as bactérias entram na corrente sanguínea, causando doença sistêmica. As enzimas produzidas pelas bactérias degradam o colágeno e o tecido proteináceo, facilitando a disseminação da doença. Sem tratamento, a condição é fatal.

A gangrena gasosa também pode resultar de procedimentos de aborto realizados inadequadamente. *C. perfringens,* residente do trato genital de cerca de 5% de todas as mulheres, pode infectar a parede uterina e levar à gangrena gasosa, resultando em uma infecção da corrente sanguínea que oferece risco à vida.

A remoção cirúrgica do tecido e a amputação são os tratamentos médicos mais comuns para a gangrena gasosa. Quando a gangrena gasosa se desenvolve em regiões como a cavidade abdominal ou o trato reprodutivo, o paciente pode ser tratado em uma **câmara hiperbárica**, que contém atmosfera pressurizada rica em oxigênio. O oxigênio satura os tecidos infectados e, assim, impede o crescimento do clostrídio anaeróbio obrigatório. Pequenas câmaras estão disponíveis para acomodar um membro com gangrena. A higienização imediata de ferimentos graves e o tratamento profilático com penicilina são os procedimentos mais efetivos na prevenção da gangrena gasosa.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que as câmaras hiperbáricas são efetivas no tratamento da gangrena gasosa? **23-8**

Doenças sistêmicas causadas por mordeduras e arranhaduras

Mordeduras de animais podem resultar em infecções graves. Aproximadamente 4,4 milhões de mordeduras de animais ocorrem nos Estados Unidos a cada ano, representando cerca de 1% das consultas de emergência nos hospitais.

Mordeduras de cães constituem pelo menos 80% dos incidentes registrados; mordeduras de gatos, apenas cerca de 10%. As mordeduras de gatos são, entretanto, mais penetrantes, resultando em maior taxa de infecção (30-50%) que as de cães (15-20%). Os animais domésticos frequentemente carreiam *Pasteurella multocida*, bastonete gram-negativo similar à bactéria *Yersinia*, que causa a peste (p. 647). *P. multocida* é um patógeno principalmente de animais e causa sepse (daí o nome *multocida*, que significa muitas mortes).

Os seres humanos infectados por *P. multocida* apresentam respostas variadas. Por exemplo, infecções localizadas com edema grave e dor podem se desenvolver no local do ferimento. Formas de pneumonia e sepse podem se desenvolver e oferecem risco à vida. A penicilina e a tetraciclina geralmente são eficazes no tratamento dessas infecções.

Além de *P. multocida*, uma variedade de espécies bacterianas anaeróbias é frequentemente encontrada em mordeduras de animais infectados, bem como espécies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Corynebacterium*. Mordeduras de seres humanos, na maior parte em decorrência de brigas, também estão sujeitas a infecções graves. Na verdade, antes de a antibioticoterapia tornar-se disponível, quase 20% das vítimas de mordeduras de seres humanos nas extremidades exigiam amputação – hoje, apenas cerca de 5% dos casos exigem esse procedimento.

Doença da arranhadura do gato

A **doença da arranhadura do gato**, embora receba pouca atenção, é surpreendentemente comum. Um número estimado de 22 mil casos ou mais ocorre anualmente nos Estados Unidos, muito mais casos do que a conhecida doença de Lyme. Pessoas que tenham gatos ou estejam intimamente expostas a eles estão em risco. O patógeno é uma bactéria gram-negativa aeróbia, *Bartonella henselae*. A microscopia mostra que a bactéria pode habitar o interior de algumas hemácias do gato. Ela se conecta com o exterior da célula e com o líquido extracelular circundante através de um poro (**Figura 23.9**). Como residentes, as bactérias causam uma bacteremia persistente nos gatos; estima-se que 50% dos gatos domésticos e selvagens carreiam essas bactérias no sangue. O principal modo de transmissão é o arranhão; não se sabe se as mordeduras dos gatos ou as picadas das pulgas dos gatos transmitem a doença para os seres humanos. Contudo, a presença das pulgas é definitivamente um requisito para que a infecção seja mantida entre os gatos. A *B. henselae* se multiplica no sistema digestório da pulga e sobrevive por vários dias em suas fezes. As patas do gato, então, tornam-se contaminadas com as fezes da pulga.

O primeiro sinal é uma pápula no local da infecção, que aparece de 3 a 10 dias após a exposição. Edema dos linfonodos e geralmente febre e indisposição se manifestam dentro de algumas semanas. A doença da arranhadura do gato normalmente é autolimitada, com duração de algumas semanas, contudo, nos casos mais graves, a terapia antibiótica pode ser efetiva.

Febre da mordedura do rato

Em grandes áreas urbanas (mesmo nos Estados Unidos), a população de ratos não é bem controlada, e mordeduras desses animais são de ocorrência bastante comum – e podem causar a **febre da mordedura do rato**. Antigamente, as vítimas das mordeduras de ratos eram crianças mais novas que viviam em habitações precárias. Hoje, os ratos são populares como animais experimentais em laboratórios e até mesmo como animais de estimação; os pacientes em potencial, nos dias de hoje, frequentemente são técnicos de laboratório que manipulam ratos, bem como donos de animais de estimação e funcionários de lojas que vendem esses animais. Embora cerca de metade dos ratos selvagens e de laboratório seja conhecida por portar os patógenos bacterianos, apenas uma minoria das mordeduras de rato (cerca de 10%) resulta em doença.

Existem duas doenças semelhantes, porém distintas. Na América do Norte a doença mais comum, chamada de *febre da mordedura do rato estreptobacilar*, é causada pela bactéria *Streptobacillus moniliformis* (quando o patógeno é ingerido, a doença é chamada de *febre de Haverhill*). Essa é uma bactéria filamentosa, gram-negativa, altamente pleomórfica e fastidiosa, difícil de ser cultivada, embora o isolamento em cultura seja o melhor método diagnóstico. Os sintomas são inicialmente febre, calafrios e dor muscular e nas articulações, seguidos de um exantema nas extremidades em alguns dias. Ocasionalmente, há complicações mais graves; se não tratada, a mortalidade é de cerca de 10%.

O outro patógeno bacteriano que causa a febre da mordedura do rato é *Spirillum minus*. Nesse caso, a doença é chamada de *febre espiralar*; na Ásia, onde a maioria dos casos ocorre, ela é conhecida como *sodoku*. Ela é mais provável de ocorrer devido a mordeduras de roedores selvagens. Os sintomas são similares ao da febre da mordedura do rato estreptobacilar. Uma vez que o patógeno não pode ser cultivado, o diagnóstico é realizado por meio da observação microscópica da bactéria espiralada gram-negativa. O tratamento com penicilina ou doxiciclina geralmente é eficaz para ambas as formas da febre da mordedura do rato.

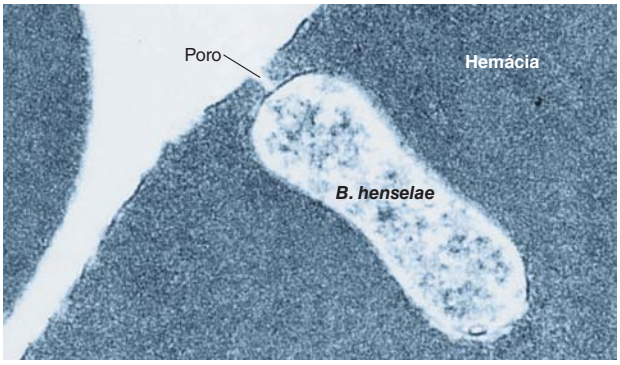


Figura 23.9 Micrografia eletrônica mostrando a localização da *Bartonella henselae* dentro de uma hemácia. Apenas um poro conecta a bactéria com o líquido extracelular.

P Por que a infecção por *B. henselae* pode persistir nos gatos?

Infecções cardiovasculares transmissíveis aos seres humanos pelo contato com outros animais estão resumidas em Doenças em foco 23.2.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- *Bartonella henselae*, o patógeno da doença da arranhadura do gato, é capaz de crescer em qual inseto? **23-9**

Doenças transmissíveis por vetores

As doenças transmissíveis por vetores do sistema circulatório estão resumidas em Doenças em foco 23.3. Ver, nas páginas 658 a 659, o quadro **Panorama** sobre como as mudanças climáticas estão impactando o vetor da febre chikungunya, uma doença discutida posteriomente neste capítulo.

Peste

Poucas doenças afetaram de forma tão drástica a história humana quanto a **peste**, conhecida na Idade Média como a Morte Negra. Esse termo vem de uma de suas características: as áreas de coloração azul-escura da pele causadas por hemorragias.

A doença é causada por uma bactéria gram-negativa, em forma de bacilo, *Yersinia pestis*. Normalmente uma doença de ratos, a peste é transmissível de um rato para outro através da pulga, *Xenopsylla cheopis* (ver Figura 12.32b, p. 352). No extremo oeste e no sudoeste dos Estados Unidos, a doença é endêmica em roedores selvagens, principalmente esquilos e cães da pradaria.

Se o hospedeiro morrer, a pulga procura um hospedeiro substituto, que pode ser outro roedor ou um ser humano. Ela pode saltar cerca de 9 cm. Uma pulga infectada pela peste é faminta por uma refeição, uma vez que o crescimento das bactérias forma um biofilme que bloqueia o seu trato digestório, e o sangue que ela ingere é rapidamente regurgitado. Um vetor artrópode nem sempre é necessário para a transmissão da peste. O contato com a pelagem de animais infectados, arranhaduras,

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Proteção contra o bioterrorismo

A ideia de armas biológicas, ou bioarmas – isto é, o uso de patógenos vivos com finalidades hostis – não é nova. O uso mais antigo registrado de armas biológicas ocorreu em 1346. O exército de Tartar catapultou corpos devastados pela peste por sobre os muros de Kaffa (Ucrânia). Após a queda de Kaffa, os sobreviventes que escaparam da cidade tomada introduziram a peste na Europa. Desse modo, começou a peste pandêmica de 1348 a 1350. Durante a Guerra Sino-Japonesa (1937-1945), aviões lançaram caixas contendo pulgas carreando *Yersinia pestis* sobre a China.

Em 1979, o *Bacillus anthracis* estava sendo produzido em Sverdlovsk (União Soviética) quando uma liberação acidental da bactéria resultou em 100 mortes em um período de duas semanas.

Historicamente, armas biológicas têm sido associadas com ações militares. O uso de agentes biológicos para intimidar civis e governantes, o bioterrorismo, iniciou-se no final do século XX.

- Em 1984, uma seita religiosa atacou os habitantes da cidade de The Dalles, Oregon, contaminando intencionalmente alimentos em restaurantes e supermercados com *Salmonella enterica*.
- Em 1996, 15 pessoas desenvolveram gastrenterite severa e precisaram de hospitalização quando o funcionário de um laboratório intencionalmente contaminou massas com *Shigella dysenteriae*.
- Em 2001, cinco pessoas morrreram quando um pesquisador do exército utilizou o Serviço Postal dos Estados Unidos para disseminar *Bacillus anthracis* nas cidades de Nova York e Washington, D.C.

Um dos problemas relacionados às armas biológicas é que elas contêm organismos vivos (ver tabela), de modo que seu impacto é difícil de controlar ou até mesmo prever. Quando o uso de agentes biológicos é considerado uma possibilidade, militares e socorristas (profissionais de auxílio à saúde e outros) são vacinados, caso exista uma vacina para o agente suspeito. O plano atual para proteger os civis em caso de ataque com um micróbio é ilustrado pelo plano de preparação contra a varíola. Não é prático vacinar todos contra a doença. A estratégia atual do governo norte-americano após um surto confirmado de varíola inclui "anel de contenção e vacinação voluntária". Anel de contenção consiste em identificar as pessoas com a infecção, vacinar todos que tiveram contato com os infectados e, então, vacinar as pessoas nas regiões ao redor.

O detector de armas biológicas, chamado de Canary, utiliza células B específicas para uma bactéria ou vírus em particular. As células B são geneticamente modificadas para emitirem luz quando detectam seus patógenos-alvo.

Talvez não seja possível deter todas as guerras, mas o sistema público de saúde norte-americano está aprimorando a sua habilidade de responder às armas biológicas. Testes rápidos para detectar alterações genéticas nos hospedeiros devido às armas biológicas, antes mesmo do aparecimento dos sintomas, estão sendo desenvolvidos. Sistemas de alerta precoces, como *chips* de DNA ou células recombinantes que fluorescem (ver figura) na presença de uma arma biológica, estão sendo criados. Novas vacinas estão sendo desenvolvidas e as vacinas existentes estão sendo estocadas para uso quando necessário.

A arma biológica "ideal" é aquela que é disseminada por aerossol de maneira eficiente de um ser humano para outro, causa uma doença debilitante e não apresenta tratamento imediato disponível. As listas de potenciais armas biológicas geralmente contêm os organismos listados abaixo.

Bactérias	Vírus
Bacillus anthracis	Arenavírus
Brucella spp.	Hantavírus, vírus da encefalite
Chlamydophila psittaci	Vírus da febre hemorrágica (Ebola, Marburg, Lassa)
Toxina do *Clostridium botulinum*	Varíola símia (monkeypox)
Coxiella burnetti	Vírus Nipah
Francisella tularensis	Varíola
Rickettsia prowazekii	
Shigella spp.	
Vibrio cholerae	
Yersinia pestis	

mordeduras e lambidas de gatos domésticos e incidentes similares foram registrados como causa de infecção.

Nos Estados Unidos, a exposição à peste está aumentando à medida que as áreas residenciais invadem as áreas que possuem animais infectados. Em regiões do mundo onde a proximidade com ratos é comum, a infecção por essa fonte ainda prevalece.

Após a picada da pulga, as bactérias entram na corrente sanguínea humana e proliferam na linfa e no sangue. Um fator de virulência da bactéria da peste é a sua capacidade de sobreviver e proliferar dentro das células fagocíticas, em vez de ser destruída por elas. Um número elevado de organismos altamente virulentos acaba emergindo, resultando em uma infecção devas-

DOENÇAS EM FOCO 23.2

Infecções de reservatórios animais transmissíveis por contato direto

As doenças a seguir devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de pacientes com exposição a animais. Uma menina de 10 anos é internada em um hospital local após apresentar febre (40°C) durante 12 dias e dores nas costas durante 8 dias. As bactérias não puderam ser cultivadas dos tecidos. Ela tem um histórico recente de arranhaduras por cão e gato. A menina se recupera sem tratamento. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.

Arranhadura infectada de um paciente.

Doença	Patógeno	Sintomas	Reservatório	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS					
Brucelose	*Brucella* spp.	Abscesso local; febre ondulante	Mamíferos de pastejo	Contato direto	Tetraciclina; estreptomicina
Antraz	*Bacillus anthracis*	Pápula (cutânea); diarreia sanguinolenta (gastrintestinal); choque séptico (inalatório)	Solo; grandes mamíferos de pastejo	Contato direto; ingestão; inalação	Ciprofloxacina; doxiciclina
Mordeduras de animais	*Pasteurella multocida*	Infecção local; sepse	Bocas dos animais	Mordeduras de cão/gato	Penicilina
Febre da mordedura do rato	*Streptobacillus moniliformis, Spirillum minus*	Sepse	Ratos	Mordeduras de ratos	Penicilina
Doença da arranha dura do gato	*Bartonella henselae*	Febre prolongada	Gatos domésticos	Mordeduras ou arranhaduras de gatos, pulgas	Antibióticos
DOENÇA PROTOZOÓTICA					
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	Doença branda; a infecção inicial adquirida durante a gestação pode ser prejudicial ao feto; doença grave em pacientes com Aids	Gatos domésticos	Ingestão	Pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico

tadora. Os linfonodos da virilha e das axilas tornam-se aumentados, e a febre se desenvolve à medida que as defesas do corpo reagem à infecção. Esses edemas, chamados de *bubões*, refletem a origem do nome **peste bubônica** (Figura 23.10). Essa é a forma mais comum, compreendendo 80 a 95% dos casos atuais. A taxa de mortalidade da peste bubônica não tratada é de 50 a 75%. A morte, caso ocorra, geralmente transcorre em menos de uma semana após o aparecimento dos sintomas.

Uma condição particularmente perigosa, chamada de **peste septicêmica**, surge quando as bactérias entram no sangue e proliferam, causando choque séptico. Finalmente, o sangue transporta as bactérias para os pulmões, resultando em uma forma da doença chamada de **peste pneumônica**. A taxa de mortalidade por esse tipo de peste é de quase 100%. Até mesmo nos dias de hoje, essa doença raramente pode ser controlada se não for reconhecida dentro de 12 a 15 horas após o início da febre.

A peste pneumônica é facilmente disseminada por gotículas trazidas pelo ar de seres humanos ou animais. Deve-se ter muito cuidado para impedir infecções transmissíveis pelo ar de pessoas em contato com pacientes.

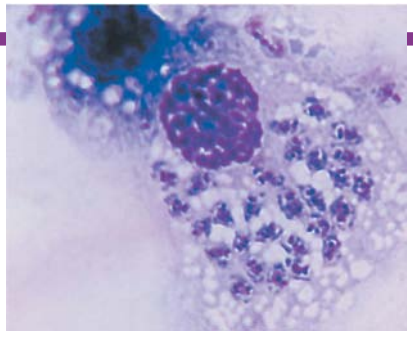
Figura 23.10 Um caso de peste bubônica. A peste bubônica é causada pela infecção pela bactéria *Yersinia pestis*. Esta fotografia mostra um bubão (linfonodo inchado) na coxa de um paciente. Os linfonodos inchados são uma indicação comum de infecção sistêmica.

P Quais são os dois modos de transmissão da peste?

DOENÇAS EM FOCO 23.3

Infecções transmissíveis por vetores

As doenças a seguir devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de pacientes com histórico de picadas de insetos e carrapatos ou que viajaram para países endêmicos. Essas doenças são todas prevenidas pelo controle da exposição às picadas de insetos e carrapatos. Uma soldada, de 22 anos, retornando de uma viagem a serviço no Iraque, apresenta três úlceras cutâneas dolorosas. Ela registrou que havia sido picada por insetos todas as noites. Corpos ovoides, semelhantes a protozoários, são observados no interior de seus macrófagos por meio de um exame ao microscópio óptico. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.



Um macrófago quase inteiramente preenchido por células ovoides.

Doença	Patógeno	Sintomas	Reservatório	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS					
Tularemia	*Francisella tularensis*	Infecção local; pneumonia	Coelhos; esquilos	Contato direto com animais infectados; picada da mosca do cervo; inalação	Tetraciclina
Peste	*Yersinia pestis*	Linfonodos aumentados; choque séptico	Roedores	Pulgas; inalação	Estreptomicina; tetraciclina
Febre recorrente	*Borrelia* spp.	Série de picos de febre	Roedores	Carrapatos argasídeos	Tetraciclina
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Erupções cutâneas do tipo olho-de-boi; sintomas neurológicos	Camundongos silvestres	*Carrapatos do gênero Ixodes*	Antibióticos
Erliquiose e Anaplasmose	*Ehrlichia* spp. *Anaplasma* spp.	Semelhantes a gripe	Cervos	Carrapatos do gênero *Ixodes*	Tetraciclina
Tifo	*Rickettsia prowazekii*	Febre alta, estupor, erupção cutânea	Esquilos	Piolho *Pediculus humanus corporis*	Tetraciclina; cloranfenicol
Tifo murino endêmico	*Rickettsia typhi*	Febre; erupção cutânea	Roedores	Pulga *Xenopsylla cheopis*	Tetraciclina; cloranfenicol
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*	Erupção macular; febre; cefaleia	Carrapatos; pequenos mamíferos	Carrapatos do gênero *Dermacentor*	Tetraciclina; cloranfenicol
DOENÇA VIRAL					
Febre de chikungunya	Vírus Chikungunya	Febre; dor articular	Seres humanos	Mosquito *Aedes*	Suporte
DOENÇAS PROTOZOÓTICAS					
Doença de Chagas (Tripanossomíase americana)	*Trypanosoma cruzi*	Dano ao músculo cardíaco ou aos movimentos peristálticos do trato gastrintestinal	Roedores; gambás	Barbeiro triatomíneo	Nifurtimox
Malária	*Plasmodium* spp.	Febre e calafrios em intervalos	Seres humanos	Mosquito *Anopheles*	Malarone, artemisinina
Leishmaniose	*Leishmania* spp.	*L. donovani*: doença sistêmica; *L. tropica*: feridas na pele; *L. braziliensis*: danos desfigurantes às membranas mucosas	Pequenos mamíferos	Mosquito-palha	Compostos de antimônio
Babesiose	*Babesia microti*	Febre e calafrios em intervalos	Roedores	Carrapatos do gênero *Ixodes*	Atovaquona e azitromicina

A Europa foi devastada por repetidas pandemias da peste; dos anos 542 a 767, surtos ocorriam repetidamente em ciclos de alguns anos. Após um intervalo de séculos, a doença reapareceu de forma devastadora nos séculos XIV e XV. Estima-se que ela tenha matado mais de 25% da população, resultando em efeitos duradouros na estrutura social e econômica da Europa. Uma pandemia no século XIX afetou principalmente os países asiáticos; estima-se que 12 milhões de pessoas tenham morrido na Índia. O último grande surto urbano associado aos ratos nos Estados Unidos ocorreu em Los Angeles, em 1924 e 1925. Após esse episódio, a doença tornou-se uma raridade, até seu reaparecimento, em 1965, na reserva de Navajo, no sudoeste norte-americano. A peste, uma vez estabelecida nas comunidades de esquilos e cães da pradaria dessa região, disseminou-se gradualmente em grande parte dos Estados do oeste (**Figura 23.11**). Um pico de incidência de 40 casos ocorreu em 1983. Alguns casos também se originaram de gatos, um novo reservatório animal, e um de esquilos urbanos.

A peste é mais comumente diagnosticada pelo isolamento da bactéria, que é, então, enviada para um laboratório para identificação. Um teste de diagnóstico rápido, entretanto, pode detectar de forma confiável a presença do antígeno capsular de *Y. pestis* no sangue e em outros fluidos dos pacientes dentro de 15 minutos, até mesmo sob condições de campo precárias. As pessoas expostas à infecção podem receber proteção antibiótica profilática. Vários antibióticos, incluindo a estreptomicina e a tetraciclina, são eficazes. A recuperação da doença confere imunidade confiável. Uma vacina está disponível para pessoas que possam entrar em contato com pulgas infectadas durante trabalhos de campo ou para profissionais de laboratório expostos ao patógeno.

Febre recorrente

Exceto para a espécie que causa a doença de Lyme (discutida a seguir), todos os membros do gênero da espiroqueta *Borrelia* causam a **febre recorrente**. Nos Estados Unidos, a doença é transmissível por carrapatos argasídeos que se alimentam de roedores. A incidência da febre recorrente aumenta durante os meses de verão, quando a atividade dos roedores e dos artrópodes aumenta.

A doença é caracterizada por febre, algumas vezes acima de 40,5°C, icterícia e manchas cor-de-rosa na pele. Após 3 a 5 dias, a febre diminui. Três ou quatro recorrências podem ocorrer, cada uma mais breve e menos intensa que a febre inicial. Cada recorrência é causada por um tipo antigênico diferente de espiroqueta, que escapa da imunidade existente. O diagnóstico é realizado por meio da observação das bactérias no sangue do paciente, o que é incomum para uma doença causada por espiroquetas. A tetraciclina é eficaz para o tratamento.

Doença de Lyme (Borreliose de Lyme)

Em 1975, um grupo de casos de doenças em pessoas jovens, inicialmente diagnosticado como artrite reumatoide, foi registrado perto da cidade de Lyme, no Estado norte-americano de Connecticut. A ocorrência sazonal (meses de verão), a ausência de contágio entre membros da família e relatos de uma erupção cutânea incomum que aparecia várias semanas antes dos primeiros sintomas sugeriam uma doença transmissível por carrapatos.

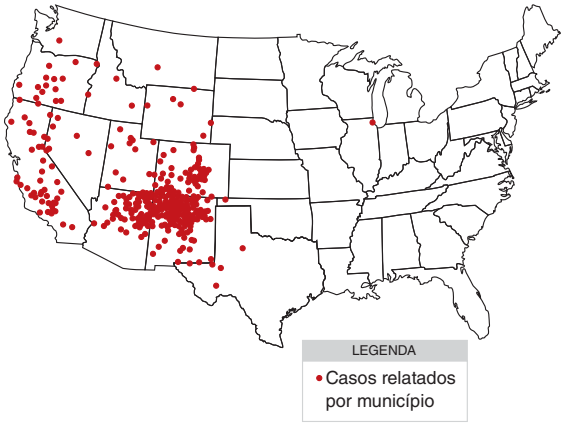


Figura 23.11 Distribuição geográfica da peste humana nos Estados Unidos, 1970 a 2012.

Fonte: CDC, 2013.

P Qual região mais próxima a você tem registros da peste?

Em 1983, uma espiroqueta, que posteriormente foi chamada de *Borrelia burgdorferi*, foi identificada como a causa. A **doença de Lyme** talvez seja hoje a doença transmissível por carrapatos mais comum nos Estados Unidos. Na Europa e na Ásia, a doença é geralmente conhecida como **borreliose de Lyme**. Em geral, nessas regiões o carrapato e as espécies de *Borrelia* diferem daqueles encontrados nos Estados Unidos. Há registro de dezenas de milhares de casos a cada ano. Nos Estados Unidos, a doença de Lyme é mais prevalente na costa Atlântica (**Figura 23.12**).

Camundongos silvestres são os reservatórios animais mais importantes. O estágio de ninfa do carrapato se alimenta dos camundongos infectados e apresenta maior probabilidade de infectar os seres humanos, embora carrapatos adultos sejam quase duas vezes mais prováveis de transportar o patógeno bacteriano. Isso ocorre porque as ninfas são pequenas e menos prováveis de serem notadas antes que a infecção seja transmitida. Os cervos são importantes na manutenção da doença, uma vez que os carrapatos se alimentam e se acasalam nesses animais. Eles são hospedeiros finais e não se tornam infectados. Embora o sangue dos cervos possa conter uma pequena quantidade do patógeno, esses animais têm menos probabilidade de carrear as ninfas ou de infectá-las do que os camundongos.

O carrapato (uma das duas espécies de *Ixodes*) se alimenta três vezes durante o seu ciclo de vida (**Figura 23.13a**). A primeira e a segunda refeições, como larva e, então, como ninfa, geralmente são em um camundongo silvestre. A terceira alimentação, como adulto, geralmente é em um cervo. Essas refeições estão separadas por vários meses, e a capacidade das espiroquetas de permanecerem viáveis nos camundongos silvestres tolerantes à doença é crucial para a manutenção da doença na natureza.

Nos seres humanos, os carrapatos geralmente se aderem a partir de arbustos ou grama. Eles não se alimentam por 24 horas, e muitas vezes requerem 2 a 3 dias de fixação antes que ocorra a transferência de bactérias e a infecção. Provavelmente apenas cerca de 1% das picadas de carrapato resulte em doença de Lyme.

Na costa do Pacífico, o carrapato que transmite a doença de Lyme é o carrapato de patas pretas do oeste, *Ixodes pacificus*

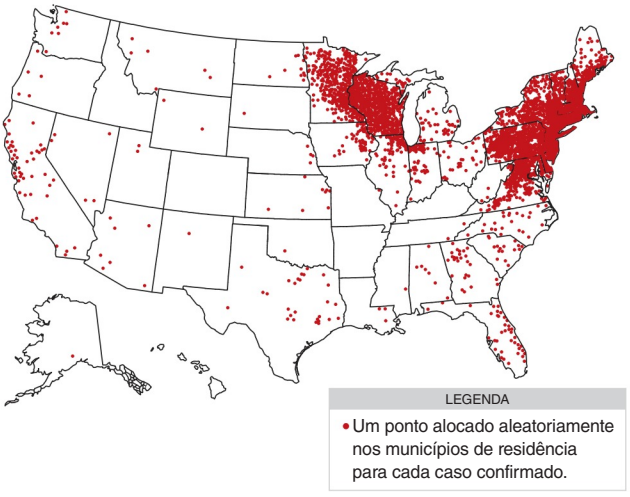


Figura 23.12 Doença de Lyme nos Estados Unidos, casos registrados por município, 2012.

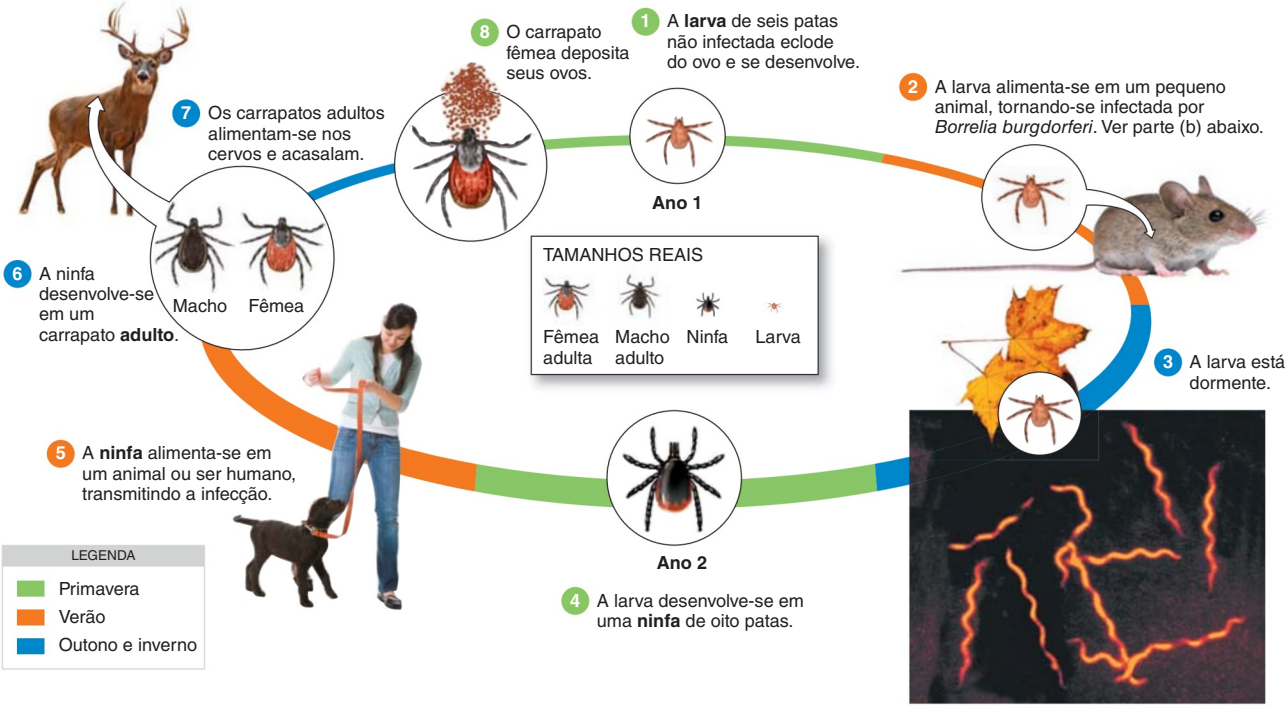
Fonte: CDC.

P Quais fatores são responsáveis pela distribuição geográfica da doença de Lyme?

(ver também Figura 12.31b, p. 351). No restante dos Estados Unidos, *Ixodes scapularis* é o principal responsável. Este último carrapato é tão pequeno que, com frequência, passa despercebido. Na costa Atlântica, quase todos os carrapatos do gênero *Ixodes* carreiam a espiroqueta (Figura 23.13b); na costa do Pacífico, poucas pessoas estão infectadas, uma vez que o carrapato se alimenta em lagartos que não carreiam a espiroqueta de forma eficiente.

O primeiro sintoma da doença de Lyme geralmente é uma erupção cutânea que aparece no local da picada. É uma área vermelha que clareia no centro à medida que se expande a um diâmetro final de cerca de 15 cm (**Figura 23.14**). Essa erupção distinta ocorre em cerca de 75% dos casos. Sintomas parecidos com os de gripe surgem em algumas semanas, à medida que a erupção desaparece. Antibióticos tomados durante esse intervalo são muito eficazes para limitar a doença.

Durante uma segunda fase, na ausência de tratamento eficaz, muitas vezes há evidências de que o coração é afetado. O batimento cardíaco pode se tornar tão irregular que o uso de um marca-passo pode ser necessário. Sintomas neurológicos crônicos e incapacitantes, como paralisia facial, fadiga opressiva e perda de memória podem estar presentes. Alguns casos resultam em meningite e encefalite. Em uma terceira fase, meses ou anos mais tarde, alguns pacientes desenvolvem artrite, que pode afetá-los por anos. Respostas imunes à presença das bactérias provavelmente são a causa desse dano à articulação.



(a) O carrapato, *Ixodes scapularis*, tem ciclo de vida de 2 anos, no qual ele necessita de três refeições à base de sangue. O carrapato torna-se infectado em sua primeira refeição sanguínea e pode transmitir a infecção para um ser humano em sua segunda refeição.

(b) A causa da doença de Lyme, *Borrelia burgdorferi*

Figura 23.13 O ciclo de vida do carrapato vetor da doença de Lyme.

P Que outras doenças são transmissíveis por carrapatos?

Nenhuma vacina para uso humano se encontra disponível; uma comercializada, em 1998, foi posteriormente retirada do mercado. (Contudo, existe uma vacina disponível para uso veterinário em cães.) A imunidade natural contra a reinfecção parece ser variável. Por exemplo, pacientes que progrediram para o estágio de artrite da doença de Lyme parecem possuir uma imunidade considerável contra a reinfecção, ao passo que pacientes que se encontram nos estágios precoces da doença não apresentam essa mesma imunidade.

O diagnóstico da doença de Lyme depende parcialmente dos sintomas e de um índice de suspeita com base na prevalência na região geográfica. Os médicos são advertidos de que os testes sorológicos devem ser interpretados em conjunto com os sintomas clínicos e a probabilidade de exposição à infecção. Os testes sorológicos são difíceis de se interpretar, e após um ELISA inicial (p. 509) ou teste de anticorpo fluorescente indireto (FA) (p. 507) positivo, o diagnóstico deve ser confirmado com o teste de *Western blot* (p. 278). Além disso, após a eliminação das bactérias por meio de um tratamento eficaz com antibióticos, os anticorpos – até mesmo anticorpos IgM – geralmente persistem por anos e podem confundir tentativas posteriores de diagnóstico.

Diversos antibióticos são efetivos no tratamento da doença, embora nos estágios tardios grandes dosagens dos fármacos e um período de administração bastante prolongado possam ser necessários.

Erliquiose e anasplamose

A **erliquiose monocítica humana** (**HME**, de *human monocytotropic ehrlichiosis*) é causada pela bactéria *Ehrlichia chafeensis*. Esta é uma bactéria intracelular obrigatória, gram-negativa, semelhante às riquétsias. Agregados de bactérias – chamados de *mórulas*, palavra em latim para amoreira – formam-se dentro do citoplasma dos monócitos. *E. chafeensis*, observada pela primeira vez em um caso humano, em 1986, anteriormente era considerada um patógeno unicamente veterinário. A HME é uma doença transmissível por carrapatos; o nome popular para o vetor mais comum é carrapato da Estrela Solitária. Existem casos da doença em que esse carrapato não é encontrado, de modo que outros vetores podem estar associados. O cervo de cauda branca é o principal reservatório animal, porém não mostra sinais da doença.

Uma doença similar transmissível por carrapatos, a **anasplamose granulocítica humana** (**HGA**, de *human granulocytic anaplasmosis*), era chamada de *erliquiose granulocítica humana*. A mudança de nomenclatura ocorreu quando o organismo causador da doença, uma bactéria intracelular obrigatória antigamente agrupada juntamente com as *Ehrlichia*, foi renomeada *Anaplasma phagocytophilum*. O carrapato vetor é o *Ixodes scapularis*, o mesmo gênero do vetor da doença de Lyme e da babesiose (p. 340).

Os sintomas dessas doenças são idênticos, e a HGA somente foi identificada após a manifestação de um caso em Wisconsin, onde o carrapato da Estrela Solitária era desconhecido. Os pacientes sofrem de uma doença semelhante à gripe, apresentando febre alta e cefaleia; a taxa de fatalidade é inferior a 5%. As doenças provavelmente ocorrem em uma frequência muito mais alta do que a registrada. Casos de HME e HGA são difundidos e, algumas vezes, sobrepõem-se geograficamente. Uma vez que se suspeita de uma doença ou outra (com frequência a partir da detecção de mórulas nos esfregaços sanguíneos), o diagnóstico é realizado geralmente pelo teste FA indireto para HME e pelo teste da reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) (p. 243) para a HGA. A terapia com antibióticos, como a doxiciclina, normalmente é efetiva.

Figura 23.14 Erupção cutânea do tipo olho-de-boi, comum na doença de Lyme. A erupção não é sempre tão óbvia.

P Quais sintomas ocorrem quando a erupção desaparece?

Tifo

As várias doenças tifo são causadas por riquétsias, bactérias que são parasitos intracelulares obrigatórios de eucariotos. As riquétsias, que são propagadas por vetores artrópodes, infectam principalmente as células endoteliais do sistema vascular e se multiplicam dentro delas. A inflamação resultante causa o bloqueio local e a ruptura de pequenos vasos sanguíneos.

Febre do tifo (tifo epidêmico transmissível por piolhos)

A febre do tifo é causada pela bactéria *Rickettsia prowazekii* e é carreada pelo piolho do corpo humano, *Pediculus humanus corporis* (ver Figura 12.32a, p. 352). O patógeno cresce no trato gastrintestinal do piolho e é excretado por ele. Ele é transmitido no momento em que as fezes do piolho são esfregadas no ferimento quando o hospedeiro coça a picada. A doença prospera em ambientes superlotados e insalubres, condições em que os piolhos podem facilmente ser transferidos de um hospedeiro infectado para um novo hospedeiro. Embora seja uma doença rara nos Estados Unidos, diversos casos foram relatados nos estados do leste, devido ao contato com esquilos-voadores ou seus ninhos. Anne Frank, a adolescente que escreveu o famoso diário durante a Segunda Guerra Mundial, morreu de tifo devido às condições dos campos de concentração.

A doença do tifo epidêmico produz febre alta e prolongada, que dura pelo menos 2 semanas. Estupor e uma erupção de pequenas manchas vermelhas, causadas por hemorragia subcutânea, são característicos, à medida que as riquétsias invadem os revestimentos dos vasos sanguíneos. As taxas de mortalidade são muito altas quando a doença não é tratada.

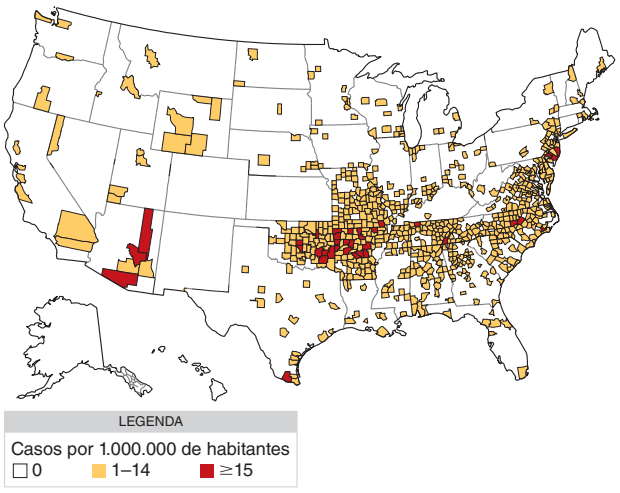


Figura 23.15 A distribuição geográfia da febre maculosa das Montanhas Rochosas nos Estados Unidos (tifo transmissível por carrapatos), 2011.

Fonte: CDC, *MMWR* 60(53), 5 de julho, 2013.

P Geograficamente, essa é uma doença urbana ou rural?

A tetraciclina e o cloranfenicol são geralmente efetivos contra a febre do tifo, contudo a eliminação das condições que predispõem ao surgimento da doença consiste em uma medida mais importante. O micróbio é considerado especialmente perigoso; tentativas de cultivá-lo requerem um extremo cuidado. Vacinas estão disponíveis para as populações militares, que, historicamente, têm sido altamente suscetíveis à doença.

Tifo murino endêmico Transmissível pela pulga do rato *Xenopsylla cheopis* (ver Figura 12.32b, p. 352) o **tifo murino endêmico** ocorre de modo esporádico, em vez de epidêmico. O termo *murino* (derivado do latim para camundongo) refere-se ao fato de que roedores, como os ratos e os esquilos, são os hospedeiros comuns desse tipo de tifo. O patógeno responsável pela doença é *Rickettsia typhi*, habitante comum de ratos. Apresentando uma taxa de mortalidade inferior a 5%, a doença é consideravelmente menos severa do que o tifo epidêmico. Exceto pela gravidade reduzida da doença, o tifo murino endêmico é clinicamente indistinguível da febre do tifo. Tetraciclina e cloranfenicol são tratamentos eficazes para o tifo murino endêmico, e o controle dos ratos é a melhor medida preventiva.

Febres maculosas O tifo transmissível por carrapatos, ou **febre maculosa das Montanhas Rochosas**, é provavelmente a doença causada por riquétsias mais conhecida nos Estados Unidos. Ela é causada pela *Rickettsia rickettsi*. Apesar de seu nome (ela foi inicialmente identificada na região das Montanhas Rochosas), a doença é mais comum nos estados do sudeste e nos Apalaches (**Figura 23.15**). Essa riquétsia é um parasito de carrapatos e, em geral, é transmitida de uma geração de carrapatos para outra através de seus ovos, um mecanismo chamado de *transmissão transovariana* (**Figura 23.16**). Pesquisas mostram que em áreas endêmicas talvez 1 a cada 1.000 carrapatos esteja infectado. Nas diferentes regiões dos Estados Unidos, carrapatos distintos estão envolvidos – no oeste, o carrapato da madeira, *Dermacentor andersoni*; no leste, o carrapato de cães, *Dermacentor variabilis*.

Cerca de uma semana após a picada do carrapato, uma erupção macular desenvolve-se, algumas vezes confundida com o sarampo (**Figura 23.17**); entretanto, ela geralmente aparece na palma das mãos e na sola dos pés, onde as erupções virais não ocorrem. A erupção é acompanhada por febre e cefaleia. A morte, que ocorre em cerca de 3% dos aproximadamente 2 mil casos registrados a cada ano, geralmente é causada por insuficiências renal e cardíaca.

Os testes sorológicos não são positivos até a fase tardia da doença. A realização de um diagnóstico antes do surgimento da erupção típica é difícil, uma vez que os sintomas variam amplamente. Além disso, em pessoas de pele escura, a erupção é difícil

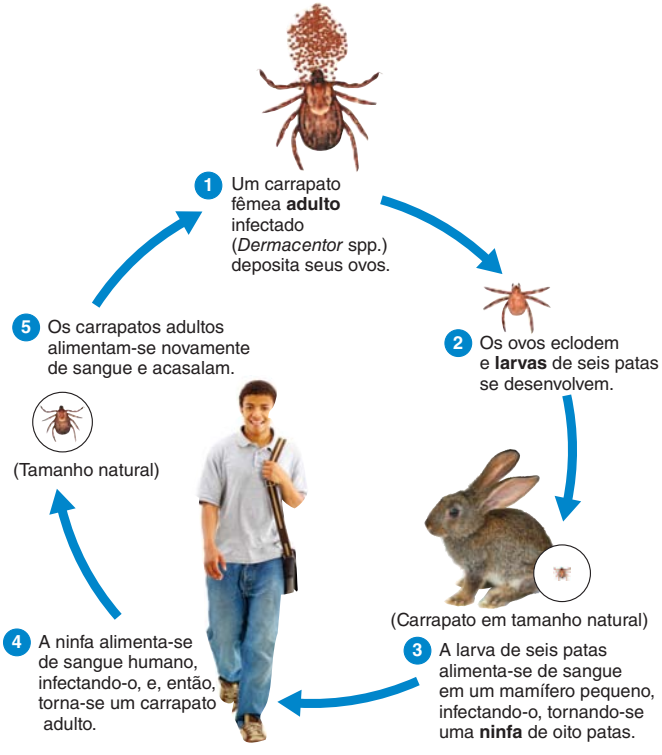


Figura 23.16 O ciclo de vida do carrapato (*Dermacentor* spp.) vetor da febre maculosa das Montanhas Rochosas. Os mamíferos não são essenciais para a sobrevivência do patógeno, *Rickettsia rickettsi*, na população de carrapatos; as bactérias podem ser transmitidas para outro carrapato por transmissão transovariana, de modo que novos carrapatos encontram-se infectados após a eclosão. Uma refeição de sangue é necessária para que os carrapatos avancem para o próximo estágio no ciclo de vida.

P O que significa *transmissão transovariana*?

Figura 23.17 As erupções causadas pela febre maculosa das Montanhas Rochosas. Essas erupções muitas vezes são confundidas com o sarampo. Pessoas de pele escura apresentam alta taxa de mortalidade, pois as erupções muitas vezes não são reconhecidas cedo o bastante para um tratamento eficaz.

P Como a febre maculosa das Montanhas Rochosas pode ser prevenida?

de ser visualizada. Um diagnóstico incorreto pode ser fatal; se o tratamento não for imediato e correto, a taxa de mortalidade é de cerca de 20%.

Antibióticos, como a tetraciclina e o cloranfenicol, são muito eficazes, se administrados precocemente. Nenhuma vacina está disponível.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a pulga infectada pela peste é tão ansiosa para se alimentar em um mamífero? **23-10**
- Em que animal o carrapato infectado se alimenta logo antes de transmitir a doença de Lyme para um ser humano? **23-11**
- Qual doença é transmissível por carrapatos: tifo epidêmico, tifo murino endêmico ou febre maculosa das Montanhas Rochosas? **23-12**

Caso clínico

Katie é encaminhada a um departamento de emergência (DE) local para avaliações adicionais e supervisão do caso. No DE, Katie apresenta temperatura normal de 37,1°C. Um hemograma completo revela contagem de leucócitos de 3.900/μL e contagem de plaquetas de 115.000/μL. Sua avaliação inclui uma tomografia computadorizada (TC) da cabeça e uma punção lombar. A TC não revela nenhum trauma ou lesão cerebral, e seu líquido cerebrospinal (LCS) não demonstra a presença de bactérias. A tontura de Katie melhora ao final daquela noite e ela é enviada para casa após passar metade do dia no DE.

O que os resultados do hemograma de Katie indicam? (Dica: ver Capítulo 16.)

Doenças virais dos sistemas circulatório e linfático

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

23-13 Descrever as epidemiologias do linfoma de Burkitt, da mononucleose infecciosa e da doença de inclusão citomegálica.

23-14 Comparar e contrastar os agentes causadores, os vetores, os reservatórios e os sintomas da febre amarela, da dengue, da dengue hemorrágica e da febre chikungunya.

23-15 Comparar e contrastar os agentes causadores, os reservatórios e os sintomas da febre hemorrágica Ebola e da síndrome pulmonar por *Hantavirus*.

Os vírus causam várias doenças cardiovasculares e linfáticas, prevalentes principalmente nas regiões tropicais. Entretanto, uma doença viral desse tipo, a mononucleose infecciosa, é uma doença infecciosa especialmente comum entre os universitários dos Estados Unidos.

Linfoma de Burkitt

Na década de 1950, Denis Burkitt, um médico irlandês trabalhando no leste da África, observou a ocorrência frequente de um tumor de crescimento rápido da mandíbula em crianças (**Figura 23.18**). Conhecido como **linfoma de Burkitt**, este é o câncer infantil mais comum na África. Tem distribuição geográfica limitada, similar à da malária, na África central.

Burkitt suspeitou de uma causa viral do tumor e de um mosquito vetor. Naquela época, não se conhecia nenhum vírus que causasse câncer humano, embora vários vírus tivessem sido claramente associados a câncer em animais. Intrigados por essa possibilidade, em 1964, o virologista britânico Tony Epstein e sua aluna, Yvonne Barr, realizaram biópsias de tumores. Um vírus foi cultivado a partir desse material, e a microscopia eletrônica revelou um vírus semelhante ao herpes nas células cultivadas; ele foi chamado de *vírus Epstein-Barr* (*vírus EB*). O nome oficial deste vírus é *herpes-vírus humano* 4.

O vírus EB está claramente associado ao linfoma de Burkitt, porém o mecanismo pelo qual ele causa o tumor ainda não é compreendido. Pesquisas mostraram, entretanto, que os mosquitos não transmitem o vírus ou a doença. Em vez disso, as infecções de malária transmissíveis por mosquitos aparentemente estimulam o desenvolvimento do linfoma de Burkitt, prejudicando a resposta imune ao vírus EB, o qual está presente de forma quase universal nos adultos humanos em todo o mundo. O vírus tem, na verdade, adaptado-se tão bem aos seres humanos que é um de nossos parasitos mais eficazes. Ele estabelece uma infecção vitalícia na maioria das pessoas (**Figura 23.19**), a qual é inofensiva e raramente causa doença.

Em regiões sem malária endêmica, como nos Estados Unidos, o linfoma de Burkitt é raro e geralmente abdominal. O aparecimento do linfoma em pacientes com Aids é uma indicação da importância da vigilância imune para prevenir a manifestação da doença.

Figura 23.18 Criança com linfoma de Burkitt. Os tumores cancerosos da mandíbula, causados pelo vírus *Epstein-Barr* (vírus EB), são vistos principalmente em crianças. Esta criança foi tratada com sucesso.

P Qual é a relação entre as regiões com malária e as regiões com o linfoma de Burkitt?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Embora não seja uma doença que tenha um inseto vetor, por que o linfoma de Burkitt é mais comumente encontrado em regiões com malária? **23-13**

Mononucleose infecciosa

A identificação do vírus EB como causa da **mononucleose infecciosa**, ou *mono*, resultou de uma das descobertas acidentais que, muitas vezes, avançam a ciência. Uma técnica de laboratório investigando o vírus EB serviu como controle negativo para o vírus. Enquanto estava de férias, ela contraiu uma infecção caracterizada por febre, dor de garganta, linfonodos inchados no pescoço e fraqueza generalizada. O aspecto mais interessante da doença da laboratorista foi que ela agora era sorologicamente positiva para o vírus EB. Logo, foi confirmado que o mesmo vírus que está associado ao linfoma de Burkitt também causa quase todos os casos de mononucleose infecciosa.

Nos países desenvolvidos, a infecção pelo vírus EB ocorre precocemente na infância, e cerca de 95% dos adultos possuem anticorpos contra ele. Quase 20% dos adultos nos Estados Unidos carreiam o vírus EB nas secreções orais. As infecções pelo vírus EB na infância geralmente são assintomáticas, mas se a infecção não ocorre até o início da fase adulta, como geralmente é o caso dos Estados Unidos, a resultado é uma doença mais sintomática, provavelmente devido a uma intensa resposta imune. O pico de incidência da doença nos Estados Unidos ocorre em torno dos 15 aos 25 anos. Uma das causas principais das mortes raras é a ruptura do baço dilatado (resposta comum a uma infecção sistêmica) durante atividade vigorosa. A recuperação normalmente é completa em algumas semanas, e a imunidade é permanente.

A via comum da infecção é pela transferência de saliva pelo beijo ou, por exemplo, pelo compartilhamento de copos. Ela não se propaga entre contatos intradomiciliares casuais; assim, a transmissão por aerossóis é improvável. O período de incubação antes do aparecimento dos sintomas é de 4 a 7 semanas.

O vírus EB mantém uma infecção persistente na orofaringe (boca e garganta), que é responsável por sua presença na saliva. É provável que as células B de memória em repouso (ver Figura 17.6, p. 476), localizadas no tecido linfoide, sejam o principal local de replicação e persistência. A maioria dos sintomas é atribuída às respostas das células T à infecção.

O nome da doença *mononucleose* refere-se aos linfócitos com núcleos lobulados incomuns, que se proliferam no sangue durante a infecção aguda (**Figura 23.20**). As células B infectadas produzem anticorpos heterófilos, assim denominados devido aos termos gregos *hetero* (diferente) e *phile* (afinidade). Esses anticorpos fracos apresentam atividades multiespecíficas e são importantes no diagnóstico da mono. Se esse teste for negativo, os sintomas podem ser causados por citomegalovírus (ver p. 657) ou várias outras condições clínicas. Um teste de anticorpo fluorescente que detecta anticorpos IgM contra o vírus EB é o método diagnóstico mais eficaz. Não existe terapia recomendada para a maioria dos pacientes.

Outras doenças e vírus Epstein-Barr

Foram apresentadas duas doenças, o linfoma de Burkitt e a mononucleose infecciosa, com nítida associação ao vírus EB. Existe uma lista muito extensa de doenças que podem ter uma relação, ainda não comprovada, com o vírus EB. Algumas das mais comuns incluem a **esclerose múltipla** (ataque autoimune ao sistema nervoso), **linfoma de Hodgkin** (tumores do baço, linfonodos

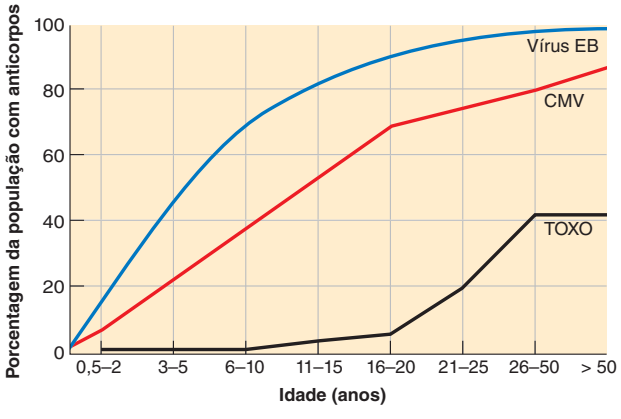


Figura 23.19 A prevalência típica de anticorpos contra o vírus Epstein-Barr (vírus EB), o citomegalovírus (CMV) e *Toxoplasma gondii* (TOXO) por idade, nos Estados Unidos.

Fonte: Laboratory Management, junho de 1987, p. 23ff.

P A julgar por este gráfico, qual dessas doenças tem mais probabilidade de resultar em infecções logo na infância?

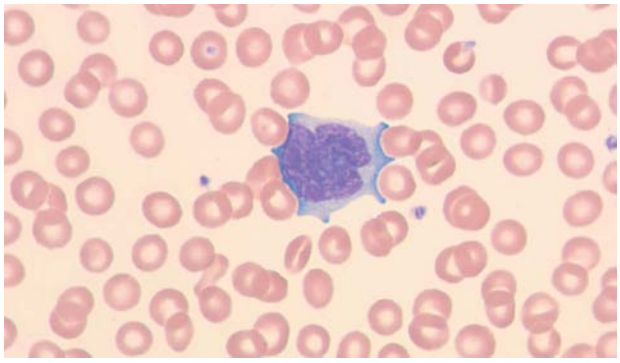


Figura 23.20 Um linfócito com o núcleo lobulado incomum característico da mononucleose.

P Quais anticorpos indicam que um paciente tem mononucleose?

ou fígado) e **câncer nasofaríngeo** (nariz e faringe) entre determinados grupos étnicos no sudeste da Ásia e Inuítes.

Infecções por citomegalovírus

Quase todos nós seremos infectados pelo *citomegalovírus* (*CMV*) em algum momento da nossa vida. O CMV é um herpes-vírus muito grande que, semelhante ao vírus *Epstein-Barr*, provavelmente permanece latente nos leucócitos, como monócitos, neutrófilos e células T. Ele não é muito afetado pelo sistema imune, replicando-se muito devagar e escapando da ação dos anticorpos ao se mover entre as células que estão em contato. Os portadores do vírus podem excretá-lo em secreções corporais, como a saliva, o sêmen e o leite materno. Quando o CMV infecta uma célula, ele causa a formação de corpúsculos de inclusão característicos, que são visíveis ao microscópio. Quando esses corpúsculos ocorrem em pares, eles são conhecidos como "olhos de coruja" e são úteis no diagnóstico. Esses corpúsculos de inclusão foram registrados pela primeira vez, em 1905, em certas células de crianças recém-nascidas apresentando anormalidades congênitas. As células também se apresentavam dilatadas, condição conhecida como *citomegalia*, da qual o vírus, por fim, recebeu seu nome. Essa doença do recém-nascido passou a ser chamada de *doença de inclusão citomegálica* (*CID*, de *cytomegalic inclusion disease*). Pensava-se originalmente que os corpúsculos de inclusão eram estágios no ciclo de vida de um protozoário, e uma causa viral para a doença não foi proposta até 1925. O citomegalovírus não foi isolado até cerca de 30 anos depois. O nome oficial é *herpes-vírus humano* 5.

Nos Estados Unidos, aproximadamente 8 mil lactentes a cada ano nascem apresentando dano sintomático da CID, sendo que o mais grave deles inclui deficiência intelectual severa ou perda de audição. Se a mãe já se encontra infectada antes de dar à luz, a taxa de transmissão para o feto é inferior a 2%, porém, se a infecção primária ocorre durante a gravidez, a taxa de transmissão é de 40 a 50%. Testes para se determinar o estado imune da mãe estão disponíveis, sendo recomendado que os médicos avaliem o estado imune de suas pacientes em idade fértil. Todas as mulheres não imunes devem ser informadas sobre os riscos de infecção durante a gestação. Um fator agravante é que as mulheres que se apresentam positivas para o CMV antes da concepção podem ainda estar infectadas por novas linhagens do CMV e transmiti-las para o feto.

Em adultos sadios, a infecção por CMV não causa sintomas ou apenas sintomas que se assemelham a um caso leve de mononucleose infecciosa. Diz-se que, se os CMVs fossem acompanhados por erupções cutâneas, a doença seria uma das enfermidades infantis mais conhecidas. Tendo em vista que aproximadamente 80% da população norte-americana é portadora do vírus, não é surpreendente que o CMV seja um patógeno oportunista comum em pessoas cujo sistema imune esteja comprometido. A Figura 23.19 mostra a prevalência de anticorpos contra o CMV, o vírus Epstein-Barr e *Toxoplasma gondii* (p. 663). Em países em desenvolvimento, as taxas de infecção por CMV aproximam-se de 100%. Para as pessoas imunocomprometidas, o CMV é uma causa frequente de pneumonia com risco à vida, porém praticamente qualquer órgão pode ser afetado. Cerca de 85% dos pacientes com Aids exibem uma infecção ocular causada por CMV, a *retinite por citomegalovírus*. Sem tratamento, ela resulta em eventual perda da visão. Para prevenir a transmissão do CMV durante procedimentos de transplante, uma preparação de imunoglobulina contendo uma quantidade padronizada de anticorpos é recomendada. Para o tratamendo da doença causada pelo CMV, o ganciclovir tem sido a principal opção de escolha. Uma alternativa adequada, caso se desenvolva resistência a esse antiviral, é o foscarnet.

O CMV é transmissível principalmente por atividades que resultam em contato com fluidos corporais contendo o vírus, como o beijo, e é muito comum entre crianças em creches. Ele também pode ser transmissível sexualmente, por transfusão de sangue e por tecido transplantado. A transmissão por transfusão de sangue pode ser eliminada através da filtragem dos leucócitos ou por teste sorológico do doador para a detecção do vírus. O tecido transplantado geralmente é testado para o vírus, e produtos que contêm anticorpos para neutralizar o CMV presente no tecido doado estão agora disponíveis. Vacinas estão sendo desenvolvidas, mas nenhuma está disponível atualmente.

Febre chikungunya

A introdução recente do vírus do Oeste do Nilo nos Estados Unidos mostrou que uma doença tropical transmissível por mosquito pode se propagar em climas temperados. Viagens rápidas e o aquecimento climático, entre outros fatores, estão tornando as doenças transmissíveis por vetores similares um fenômeno global. Outra doença tropical atualmente preocupante é a **febre chikungunya**. O nome vem de uma língua africana e significa "aquilo que se inclina". Os sintomas são febre alta e grave e dores articulares intensas – principalmente nos pulsos, nos dedos e nos tornozelos – que podem persistir por semanas ou meses. Frequentemente, é observado um exantema

PANORAMA

Mudanças climáticas

Uma doença normalmente encontrada apenas na África e na Ásia se disseminou para as Américas, chamando a atenção dos profissionais de saúde pública que alertam que as mudanças climáticas podem trazer consigo uma onda crescente de doenças transmissíveis por vetores para os Estados Unidos.

A febre chikungunya é uma doença viral com sintomas similares à dengue. Até recentemente, casos fora da África e da Ásia eram encontrados apenas entre pessoas que viajavam para regiões endêmicas. Contudo, em 2013, o primeiro caso local foi relatado no hemisfério ocidental. Em fevereiro de 2013, as autoridades reportaram 3.700 casos confirmados no Caribe, incluindo surtos nas Ilhas Virgens Britânicas, Dominica, Guiana Francesa, Guadalupe e São Bartolomeu. Nos Estados Unidos, foram registrados 580 casos importados, e quatro casos adquiridos no país foram relatados na Flórida.

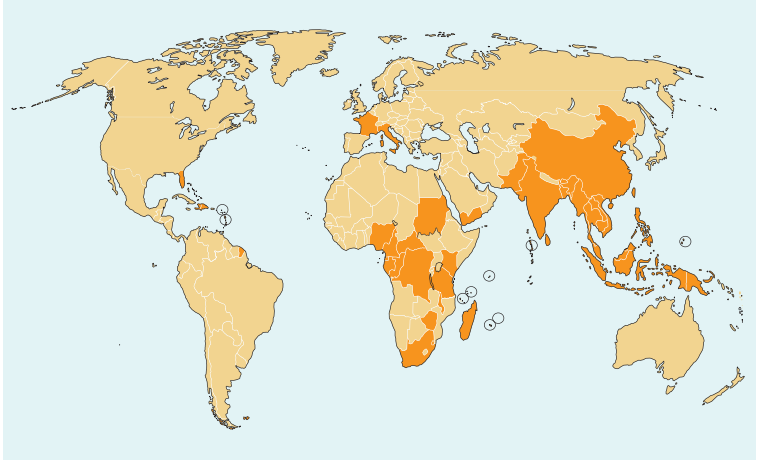
O desafio do controle dos mosquitos que disseminam a febre chikungunya

Não existe uma vacina para a doença, assim, a melhor forma de prevenir a disseminação da chikungunya consiste no controle do vetor. Os vetores são o *Aedes aegypti*, conhecido como mosquito da febre amarela, e o *A. albopictus*, conhecido como mosquito "tigre asiático". Os mosquitos da febre amarela tendem a viver em regiões tropicais e subtropicais e também são os principais vetores da dengue. O mosquito tigre asiático também pode transmitir a dengue e o vírus do Oeste do Nilo. Essa é uma espécie invasora que foi introduzida nas Américas através de contêineres de cargas marítimos.

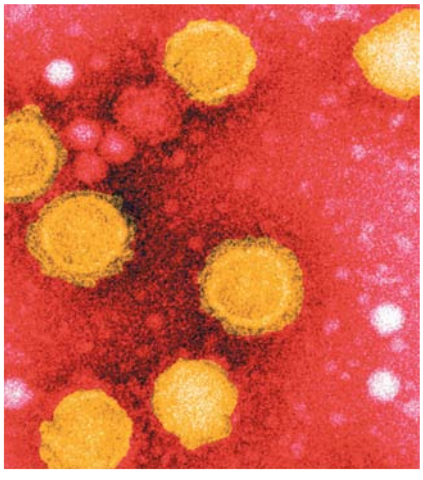
Ao contrário de muitos outros mosquitos, ambas as espécies que transmitem a chikungunya se alimentam durante todo o dia, e não apenas ao anoitecer. O mosquito tigre asiático prefere se alimentar em seres humanos, em vez de em outros animais, e frequentemente vive no interior de edifícios ou muito próximo a eles.

O mosquito tigre asiático vem se movendo em direção ao norte e ao leste desde a sua introdução, em 1987. Atualmente, a fronteira mais setentrional é Nova Jersey, e a mais ao sul é Nova York. Se as temperaturas e as precipitações aumentarem como previsto durante o próximo século, então a área de abrangência do mosquito tigre asiático também aumentará. Um estudo sugere que cerca de 50% das terras da região nordeste dos Estados Unidos, onde aproximadamente 30 milhões de pessoas residem, podem tornar-se hábitat para o mosquito tigre asiático até o ano de 2080. Isso provavelmente facilitará a disseminação da chikungunya e de outras doenças consideradas atualmente tropicais também para a maior parte da Costa Leste dos Estados Unidos.

Mosquito tigre asiático, *A. albopictus*, um vetor da chikungunya



Países e territórios onde foram registrados casos de chikungunya (a partir de agosto de 2014). *Fonte*: CDC.



MET do vírus chikungunya

e doenças

A busca por novos métodos para o controle do vetor

Os esforços tradicionais para o controle de mosquitos se concentram na eliminação de fontes de água parada que são utilizadas pelos mosquitos para a reprodução, juntamente com a pulverização de larvicidas ou inseticidas em áreas propensas a esses insetos. Contudo, a eliminação total da água parada é quase impossível, de forma que a redução efetiva do vetor requer um apoio completo da comunidade. Além disso, os inseticidas não funcionam tão bem para os mosquitos asiáticos que vivem no interior dos domicílios como funcionam para as espécies que vivem fora das habitações. Mosquiteiros podem oferecer alguma proteção dentro de casa, mas como os mosquitos asiáticos alimentam-se durante todo o dia, esse método não é muito efetivo no controle dessa espécie.

Alguns métodos de controle

- As **proteções para recipientes de armazenamento de água** consistem em tampas de madeira de baixo custo, que são colocadas sobre reservatórios de concreto que atuam no armazenamento de água. A utilização desse método em uma comunidade da Índia eliminou o principal local de reprodução do mosquito tigre asiático.
- As **ovitrampas** são recipientes cilíndricos projetados para serem locais atraentes para a postura de ovos. Elas contêm uma malha que impede que os mosquitos maduros escapem posteriormente do recipiente. Algumas ovitrampas também possuem pás revestidas com um material viscoso que aprisionam as fêmeas poedeiras.
- Os **controles biológicos** incluem a liberação de copépodes (tipo de crustáceos) larvófagos, peixe-mosquito, libélulas e larvas de besouros em áreas de reprodução. As bolachas efervescentes *"mosquito dunks"* (nome comercial), alguns dos quais contêm a bactéria *Bacillus thuringiensis israelensis*, são blocos de dissolução lenta que podem ser adicionados a lagoas ou fontes para a eliminação das larvas de mosquitos. Em alguns locais também foram liberados mosquitos machos estéreis geneticamente modificados para reduzir o crescimento da população.

Os controles biológicos incluem os "*mosquito dunks*", como o mostrado na figura acima, largados em lagoas ou fontes para a eliminação das larvas.

CONCEITOS-CHAVE

- Quando o clima se altera, determinados insetos que atuam como vetores de doenças podem se disseminar para novas áreas, causando novos surtos à medida que ampliam a sua área de abrangência. **(Ver Capítulo 12, "Artrópodes como vetores", pp. 351-353, e o Capítulo 14, "Transmissão de doenças", pp. 399-402.)**
- A bactéria *Bacillus thuringiensisis* é utilizada nos *mosquitos dunks*, um método de controle de mosquitos. **(Ver Capítulo 11, "Bacillales", pp. 309-310.)**

Hábitats de mosquitos comuns em torno de sua casa

A eliminação de fontes de água parada é a principal linha de ataque no controle das populações de mosquitos. A ilustração acima demonstra as fontes comuns de água parada nos domicílios.

e até mesmo bolhas enormes. A taxa de morte é muito baixa. O vetor é o mosquito *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti*, que dissemina amplamente a doença na Ásia e na África. Surtos recentes também foram causados pelo mosquito *A. albopictus*. Uma mutação no vírus, relacionado ao vírus que causa a encefalite equina ocidental (WEE, de *western equine encephalitis*) e a encefalite equina oriental (EEE, de *eastern equine encephalitis*) (p. 624), adaptou o vírus para a multiplicação nesse inseto. É incerto se existe um reservatório animal. Mais de meio milhão de casos foram notificados em todo o Caribe desde o registro do primeiro caso no hemisfério ocidental, em 2013. Um surto já foi relatado na Itália e casos adquiridos localmente ocorreram na Flórida.

A. albopictus também é conhecido como mosquito tigre asiático por causa de suas listras brancas brilhantes. Bem adaptado aos assentamentos urbanos, ele também sobrevive aos climas frios, e provavelmente se estabelecerá, por fim, até mesmo nas regiões do norte dos Estados Unidos e nas regiões costeiras da Escandinávia. Devido ao fato de ser um animal de picada diurna e de extrema voracidade, ele é um sério incômodo para as atividades ao ar livre. O *A. albopictus* é conhecido, até o momento, por transmitir as febres chikungunya e a dengue, doença que será discutida em breve, o que representa uma grande preocupação para os profissionais de saúde.

Febres hemorrágicas virais clássicas

Febre amarela

As febres hemorrágicas são, em sua maioria, doenças zoonóticas; elas aparecem em seres humanos apenas a partir do contato infeccioso com seus hospedeiros animais normais. Algumas delas já são conhecidas do ponto de vista médico há tanto tempo que são consideradas febres hemorrágicas "clássicas". A primeira delas é a **febre amarela**. O vírus da febre amarela é injetado na pele por um mosquito, o *A. aegypti*.

Nos estágios iniciais dos casos graves da doença, a pessoa apresenta febre, calafrios e cefaleia, seguidos de náusea e vômito. Esse estágio é seguido por icterícia, a cor amarelada da pele que dá o nome à doença. Essa coloração reflete lesão no fígado, que resulta em depósito dos pigmentos da bile na pele e nas membranas mucosas. A taxa de mortalidade da febre amarela é alta, cerca de 20%.

A febre amarela ainda é endêmica em muitas áreas tropicais, como América Central, na região tropical da América do Sul e na África Central. Por um tempo, a doença foi considerada endêmica nos Estados Unidos, sendo registrada em regiões do extremo norte, como na Filadélfia. O último caso de febre amarela nos Estados Unidos ocorreu em Louisiana, em 1905, durante um surto que resultou em aproximadamente mil mortes. As campanhas de erradicação do mosquito, iniciadas pelo cirurgião militar Walter Reed, foram eficazes em eliminar a febre amarela nos Estados Unidos.

Os macacos são um reservatório natural para os vírus, mas a transmissão entre seres humanos pode manter a doença. O controle local dos mosquitos e a imunização da população exposta são controles eficazes em áreas urbanas.

O diagnóstico geralmente é feito pelos sinais clínicos, mas pode ser confirmado pelo aumento no título de anticorpos ou isolamento do vírus no sangue. Não há tratamento específico para a febre amarela. A vacina é uma amostra viral viva atenuada e produz uma imunidade muito eficaz.

Dengue e dengue severa

Comparada à febre amarela, a dengue é uma doença similar, porém mais branda, também transmissível pelos mosquitos *A. aegypti*. A doença é endêmica no Caribe e em outras regiões tropicais. Globalmente, estima-se que 50 milhões de casos, em pelo menos 100 países, ocorram anualmente. Os países vizinhos do Caribe estão registrando um aumento no número de casos de dengue. Anualmente, mais de 100 casos são importados para os Estados Unidos, em especial por viajantes do Caribe e da América do Sul.

A maioria das infecções pelo vírus que causa a dengue é assintomática, e a doença em si pode variar desde um caso brando de febre à uma doença severa e fatal. Antigamente, os pacientes doentes eram classificados como acometidos pela dengue ou pela febre hemorrágica do dengue. Recentemente a OMS alterou o sistema de classificação. Os pacientes que se recuperam sem incidentes graves são classificados como acometidos pela **dengue**. Caso o paciente manifeste um sangramento severo e comprometimento de órgãos, o caso é classificado como **dengue severa**.

A doença é a principal causa de morte entre as crianças do sudeste asiático. Aparentemente, ela não tem um reservatório animal. O principal mosquito vetor da dengue é comum nos estados do Golfo. A ocorrência de diversos casos de dengue adquiridos na Flórida desde 2010 suscitou uma preocupação sobre a potencial emergência da doença nos Estados Unidos. Um vetor secundário eficiente, o *Aedes albopictus*, também expandiu amplamente a abrangência da doença nos últimos anos. As tentativas de controle da dengue por meio do controle do vetor não têm sido bem-sucedidas. O desenvolvi-

Caso clínico

O número reduzido de leucócitos de Katie (leucopenia) pode indicar uma infecção viral. Quatro dias depois, Katie retorna ao seu médico: suas gengivas estão sangrando e ela "não se sente bem". Durante a avaliação, a temperatura de Katie é de 37,1°C, mas agora ela apresenta uma erupção cutânea em suas pernas. Quando questionada, Katie explica que a erupção surgiu após coçar as inúmeras picadas de mosquitos que sofreu enquanto estava em Key West. O médico de Katie não acredita que a erupção seja oriunda de picadas de mosquitos; ele envia uma amostra de soro para um laboratório particular para teste. Anticorpos IgM para dengue são encontrados em seu soro. Após o médico de Katie notificar o departamento de saúde pública acerca do resultado do teste, a amostra de soro de Katie coletada anteriormente, a amostra de LCS e uma nova amostra de soro são enviadas ao CDC (Centers for Disease Control and Prevention) para ensaios confirmatórios.

O que a presença de anticorpos IgM significa?

mento de uma vacina eficaz e segura tem se mostrado bastante difícil; por isso, nenhuma se encontra disponível atualmente. Similarmente, fármacos antivirais efetivos ainda precisam ser desenvolvidos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que o mosquito *Aedes albopictus* representa uma preocupação em particular para as populações de climas temperados? **23-14**

Febres hemorrágicas virais emergentes

Outras febres hemorrágicas são consideradas novas ou "emergentes". Em 1967, 31 pessoas adoeceram e 7 morreram após contato com alguns macacos africanos que foram importados para a Europa. O vírus tinha morfologia estranha (forma de um filamento, ou filovírus) e foi nomeado de acordo com o local do surto ocorrido na Alemanha de **vírus Marburg**, ou **vírus do macaco verde**. Os sintomas da infecção por vírus hemorrágicos são inicialmente brandos, cefaleia e dor muscular. Contudo, após alguns dias, a vítima apresenta febre alta, começa a vomitar sangue e a sangrar profusamente, tanto internamente quanto por aberturas externas, como o nariz e os olhos. A morte ocorre após alguns dias, em decorrência de insuficiência dos órgãos e choque.

Uma febre hemorrágica similar, a **febre de Lassa**, apareceu na África Ocidental, em 1969, e foi atribuída a um reservatório roedor. O *vírus Lassa,* um arenavírus, está presente na urina do roedor, sendo a fonte das infecções humanas. Os surtos da febre de Lassa mataram milhares de pessoas.

Sete anos após o seu surgimento, surtos na África de outra febre hemorrágica altamente letal foram causados por um *Ebolavirus*, um filovírus similar ao vírus Marburg (**Figura 23.21**). As paredes dos vasos sanguíneos são danificadas, o vírus interfere com a coagulação e ocorre vazamento de sangue no tecido circundante. Chamada de **febre hemorrágica Ebola** (**EHF**, de *Ebola hemorrhagic fever*), o nome de um rio local, essa doença atualmente vem sendo muito divulgada pela mídia e apresenta uma taxa de mortalidade que se aproxima de 90%. O hospedeiro natural para o vírus Ebola provavelmente seja um morcego frugívoro que vive no interior de cavernas, que é usado como alimento e não é afetado pelo vírus que ele carreia. Uma vez que um ser humano seja infectado e apresente hemorragia, a infecção é propagada pelo contato com o sangue e os fluidos corporais e, em muitos casos, pela reutilização de agulhas usadas em pacientes. O costume local de lavar o corpo antes de enterrar geralmente desencadeia novas infecções. A ocorrência da EHF nos Estados Unidos, em 2014, demonstra como as viagens aéreas modernas podem contribuir para a emergência de uma doença.

A América do Sul apresenta várias febres hemorrágicas causadas por vírus semelhantes ao Lassa (arenavírus) que são mantidos na população de roedores. As **febres hemorrágicas argentina e boliviana** são transmissíveis em áreas rurais através do contato com excreções de roedores. Algumas mortes recentes na Califórnia foram atribuídas ao **vírus Whitewater Arroyo**, um arenavírus que tem como reservatório ratos silvestres. Esses casos são os primeiros registros de doença hemorrágica causada por arenavírus no Hemisfério Norte.

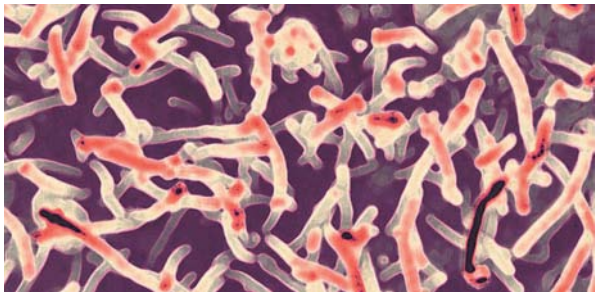


Figura 23.21 Vírus Ebola hemorrágico. Os vírus que causam a febre hemorrágica Ebola são mostrados aqui. Eles perturbam o sistema de coagulação sanguínea.

P Consegue perceber por que o vírus Ebola é chamado de filovírus?

A **síndrome pulmonar por *hantavírus***, causada pelo *vírus Sin Nombre,*[1] um bunyavírus, tornou-se bem conhecida nos Estados Unidos devido a diversos surtos, principalmente nos Estados do oeste. Ela se manifesta como uma infecção pulmonar frequentemente fatal, na qual os pulmões se enchem de fluidos. O principal tratamento consiste na respiração mecânica; o antiviral ribavirina é recomendado, contudo a sua importância é incerta. Na verdade, as doenças causadas por *Hantavirus* apresentam uma longa história, principalmente na Ásia e na Europa. Ela é mais conhecida nesses locais como **febre hemorrágica com síndrome renal** e afeta principalmente a função renal. Todas essas doenças relacionadas são transmissíveis pela inalação dos vírus da urina e das fezes secas de pequenos roedores infectados. Em todo o mundo, existem pelo menos 14 hantavírus causadores de doenças conhecidos.

O quadro Doenças em foco 23.4 descreve as várias febres hemorrágicas virais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A que doença a febre hemorrágica Ebola mais se assemelha, febre de Lassa ou síndrome pulmonar por hantavírus? **23-15**

Doenças protozoóticas dos sistemas circulatório e linfático

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

23-16 Comparar e contrastar os agentes causadores, os modos de transmissão, os reservatórios, os sintomas e os tratamentos para doença de Chagas, toxoplasmose, malária, leishmaniose e babesiose.

23-17 Discutir os efeitos globais dessas doenças na saúde humana.

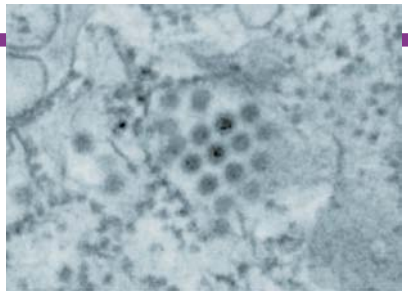
[1]O vírus que causou o surto de síndrome pulmonar por hantavírus, em 1993, na área de Four Corners, no sudoeste dos Estados Unidos (Arizona, Utah, Colorado e Novo México), foi originalmente chamado de vírus Four Corners. As autoridades locais ficaram preocupadas com o efeito do nome sobre o turismo na região e solicitaram a troca. O nome Sin Nombre, que, em espanhol, significa sem nome, foi, então, adotado.

DOENÇAS EM FOCO 23.4

Febres hemorrágicas virais

As febres hemorrágicas virais são endêmicas em países tropicais, onde, exceto pela dengue, são encontradas em pequenos mamíferos. Entretanto, as crescentes viagens internacionais ocasionaram na importação desses vírus para os Estados Unidos. Não há tratamento.

O setor de Patógenos Especiais do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) possui instalações de confinamento especializadas para confirmar o diagnóstico de febres hemorrágicas virais por meio de sorologia, ácidos nucleicos e cultivo de vírus. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar a causa de uma erupção cutânea e da dor articular severa em uma mulher de 20 anos.



Vírus pequenos vistos por microscopia eletrônica em amostras de tecido de um paciente. Após isolamento, eles foram identificados como vírus de RNA de fita simples da família Flaviviridae.

Doença	Patógeno	Porta de entrada	Sintomas	Reservatório	Modo de transmissão	Prevenção
Febre amarela	Flavivírus (vírus da febre amarela)	Pele	Febre, calafrios, cefaleia; icterícia	Macacos	*Aedes aegypti*	Vacinação; controle do mosquito
Dengue	Flavivírus (vírus da dengue)	Pele	Febre, dor muscular e articular, exantema	Seres humanos	*Aedes aegypti; A. albopictus*	Controle do mosquito
Febres hemorrágicas virais emergentes (Marburg, Ebola, Lassa)	Filovírus, arenavírus	Membranas mucosas	Sangramento profuso	Possivelmente morcegos frugívoros e outros mamíferos pequenos	Contato com sangue contaminado	Nenhum
Síndrome pulmonar por hantavírus	Bunyavírus (hantavírus Sin Nombre)	Trato respiratório	Pneumonia	Camundongos silvestes	Inalação	Nenhum

Os protozoários que causam as doenças dos sistemas circulatório e linfático geralmente apresentam ciclos de vida complexos e sua presença pode afetar seriamente os hospedeiros humanos.

Doença de Chagas (tripanossomíase americana)

A **doença de Chagas**, também conhecida como **tripanossomíase americana**, é uma doença protozoótica do sistema circulatório. O agente causador é o *Trypanosoma cruzi*, um protozoário flagelado (**Figura 23.22**). O protozoário foi descoberto em seu inseto vetor pelo microbiologista brasileiro Carlos Chagas, em 1910. A doença ocorre na América Central e em regiões da América do Sul, onde infecta cronicamente um número estimado de 18 milhões e mata cerca de 50 mil pessoas a cada ano. Ela foi introduzida nos Estados Unidos pela migração da população. Em 2006, os bancos de sangue começaram a realizar a triagem para a doença, uma prática que será capaz de identificar muitos casos.

O reservatório para o *T. cruzi* é uma ampla variedade de animais selvagens, incluindo roedores, gambás e tatus. O artrópode vetor é o inseto reduvídeo, chamado de "inseto beijador" (barbeiro), uma vez que geralmente pica próximo aos lábios das pessoas (ver Figura 12.32d, p. 352). Os insetos vivem em rachaduras e fendas de choupanas de barro ou pedra que possuem

Figura 23.22 *Trypanosoma cruzi*, causa da doença de Chagas (tripanossomíase americana). O tripanossomo apresenta uma membrana ondulante; o flagelo segue a margem mais externa da membrana e, então, se projeta além do corpo do tripanossomo como um flagelo livre. Observe as hemácias na fotografia.

P Dê o nome de uma tripanossomíase comum que ocorre em outra região do mundo. (*Dica*: ela foi discutida no Capítulo 22.)

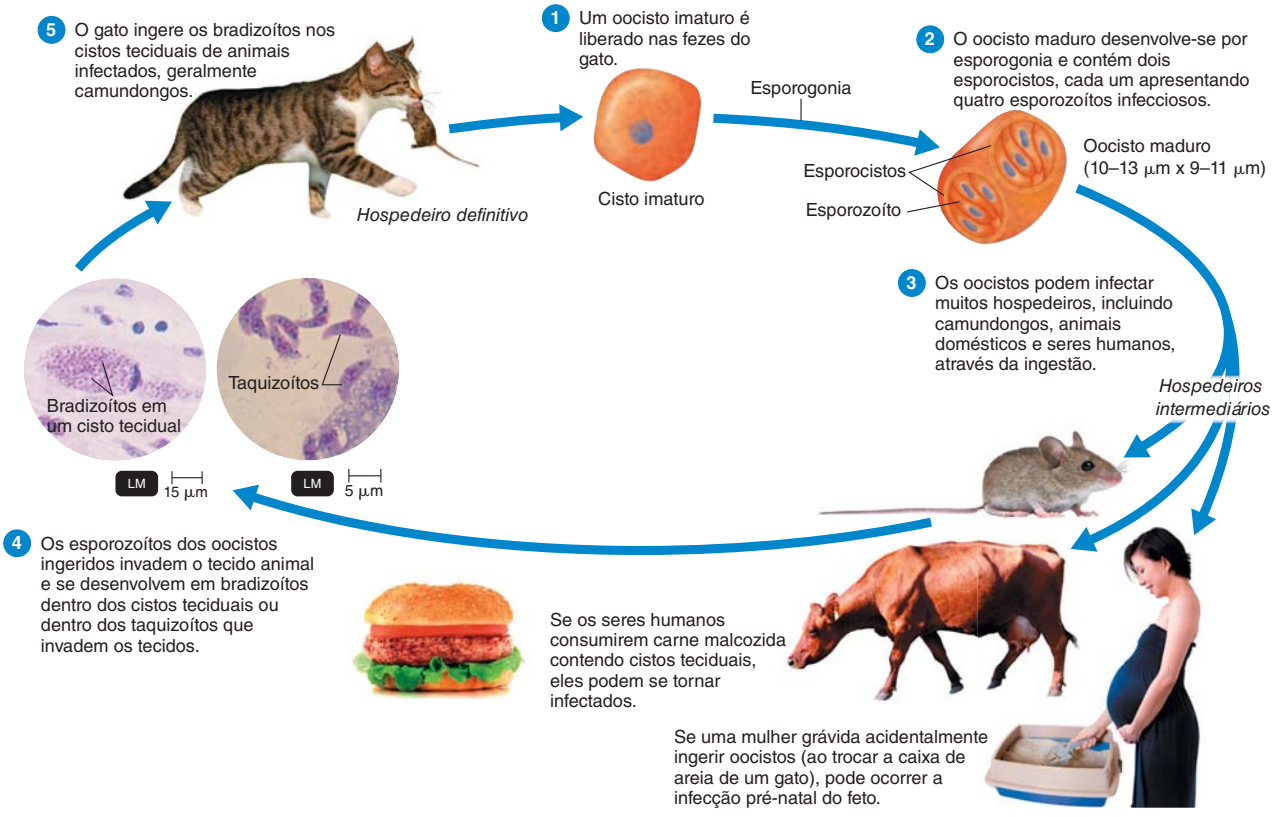


Figura 23.23 O ciclo de vida de *Toxoplasma gondii*, a causa da toxoplasmose. O gato doméstico é o hospedeiro definitivo, no qual os protozoários se reproduzem sexuadamente.

P Como os seres humanos contraem a toxoplasmose?

telhados de sapê. Um estudo recente sobre os insetos reduvídeos, realizado no estado do Arizona, nos Estados Unidos, demonstrou que 40% desses insetos na região de Tucson abrigam o parasito. A abrangência desse inseto pode se estender ao norte, até Illinois. Os tripanossomos, que crescem no intestino do inseto, são transmitidos se ele defecar enquanto se alimenta. O ser humano ou o animal picado geralmente esfrega as fezes do inseto no ferimento ou em outras abrasões da pele durante o ato de coçar, ou dentro do olho ao esfregá-lo. A infecção progride em estágios. O estágio agudo, caracterizado por febre e glândulas inchadas, que duram algumas semanas, pode não causar alarme. Entretanto, 20 a 30% das pessoas infectadas desenvolverão uma forma crônica da doença – em alguns casos, 20 anos mais tarde. Danos aos nervos que controlam as contrações peristálticas do esôfago ou do colo podem impedir o transporte do alimento. Isso faz esses órgãos ficarem muito dilatados, condições conhecidas como *megaesôfago* e *megacolon*. A maioria das mortes é causada por dano ao coração, que ocorre em cerca de 40% dos casos crônicos. A gestação durante o estágio crônico pode resultar em infecções congênitas.

O diagnóstico em áreas endêmicas geralmente tem como base os sintomas. Na fase aguda, os tripanossomos algumas vezes podem ser detectados nas amostras de sangue. Durante a fase crônica, esses parasitos são indetectáveis – embora os pacientes possam transmitir a infecção por transfusões, transplantes e congenitamente. O diagnóstico da doença crônica depende dos testes sorológicos, os quais não são muito sensíveis ou específicos. Duas ou três amostragens repetidas podem ser necessárias.

O tratamento da doença de Chagas é muito difícil quando os estágios crônicos progressivos são atingidos. O tripanossomo se multiplica intracelularmente, sendo difícil de atingi-lo quimioterapicamente. Os únicos fármacos disponíveis atualmente são o nifurtimox e o benzonidazol, derivados de triazóis (ver p. 564). A terapia com benzonidazol elimina a infecção em cerca de 60% das crianças infectadas e é menos tóxica que o nifurtimox. Esses fármacos são efetivos apenas durante a fase aguda precoce, quando poucas pessoas percebem que estão infectadas, e devem ser administrados por um período prolongado, de 30 a 60 dias. Nenhum dos fármacos é eficaz durante o estágio crônico; ambos também apresentam efeitos adversos graves.

Toxoplasmose

A **toxoplasmose**, doença dos vasos sanguíneos e linfáticos, é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. *T. gondii* é um protozoário formador de esporos, assim como o parasito da malária.

Os gatos são uma parte essencial do ciclo de vida do *T. gondii* (**Figura 23.23**). Testes aleatórios em gatos urbanos mostraram que um grande número deles está infectado com o organismo, que não

causa uma doença aparente no gato. (Uma curiosidade da infecção em roedores é que ela aparentemente faz os animais perderem o seu comportamento normal de evitar os gatos, aumentando a probabilidade de serem capturados e, assim, infectar o gato.) O micróbio passa pela sua única fase sexuada no trato intestinal do gato. Milhões de oocistos são, então, liberados nas fezes do animal por 7 a 21 dias e contaminam o alimento ou a água, que podem ser ingeridos por outros animais. Os *oocistos* contêm *esporozoítos* que invadem as células do hospedeiro e formam trofozoítos, chamados de *taquizoítos* (com o tamanho de uma grande bactéria, 2×7 μm). O parasito intracelular se reproduz rapidamente (*tachys* é uma palavra grega para rápido). Os números elevados causam a ruptura da célula hospedeira e a liberação de mais taquizoítos, resultando em uma forte resposta inflamatória.

À medida que o sistema imune se torna cada vez mais eficaz, a doença entra na fase crônica em animais e seres humanos; a célula hospedeira infectada desenvolve uma parede para formar um *cisto tecidual*. Os numerosos parasitos dentro do cisto (neste estágio, chamados de *bradizoítos*; *bradi*, do grego para lento) se reproduzem muito lentamente e, quando o fazem, persistem por anos, principalmente no cérebro. Esses cistos são infecciosos quando ingeridos pelos hospedeiros intermediários ou definitivos.

Em pessoas com um sistema imune sadio, a infecção de toxoplasmose resulta apenas em sintomas muito leves ou é assintomática. Algumas pesquisas têm mostrado que cerca de 22 a 40% da população, sem mesmo ter conhecimento deste fato, desenvolve anticorpos contra *T. gondii* (ver Figura 23.19). Os seres humanos geralmente adquirem a infecção pela ingestão de carnes malcozidas contendo taquizoítos ou cistos teciduais, embora exista uma possibilidade de se adquirir a doença mais diretamente pelo contato com fezes de gato. O principal risco é a infecção congênita do feto, resultando em natimorto ou em uma criança com danos cerebrais severos ou problemas de visão. Esse dano fetal ocorre somente quando a infecção inicial é adquirida durante a gravidez. Cerca de 4 mil casos são estimados nos Estados Unidos a cada ano. O problema também afeta a vida selvagem. Ao largo da costa da Califórnia, uma encefalite fatal, causada por *T. gondii*, apareceu em lontras marinhas – aparentemente, elas foram infectadas por oocistos presentes nas águas residuais, contaminadas pelo conteúdo liberado de caixas contendo fezes e urina de gatos. A perda da função imune, sendo a Aids o melhor exemplo, permite que a infecção inaparente seja reativada a partir dos cistos teciduais. Ela geralmente causa dano neurológico grave e pode prejudicar a visão pela reativação dos cistos teciduais nos olhos.

A toxoplasmose pode ser detectada por testes sorológicos, porém a interpretação é duvidosa. Essa incerteza é muito importante, pois em alguns países europeus uma mulher que se torna toxoplasmose-positiva durante a gestação é encorajada a abortar o feto. Recentemente, testes por PCR tornaram-se disponíveis. Se não houver contaminação, esses testes apresentam uma precisão próxima a 100%, o que revolucionou o diagnóstico pré-natal. A toxoplasmose pode ser tratada com pirimetamina em combinação com sulfadiazina e ácido folínico. Entretanto, isso não afeta o estágio bradizoíto crônico e é muito tóxico.

Malária

A **malária** é caracterizada por calafrios, febre e, com frequência, por vômito e cefaleia intensa. Esses sintomas aparecem geralmente em intervalos de 2 a 3 dias, alternando-se com períodos assintomáticos. A malária ocorre onde quer que o mosquito vetor *Anopheles* seja encontrado e haja hospedeiros humanos para o parasito protozoário, *Plasmodium*.

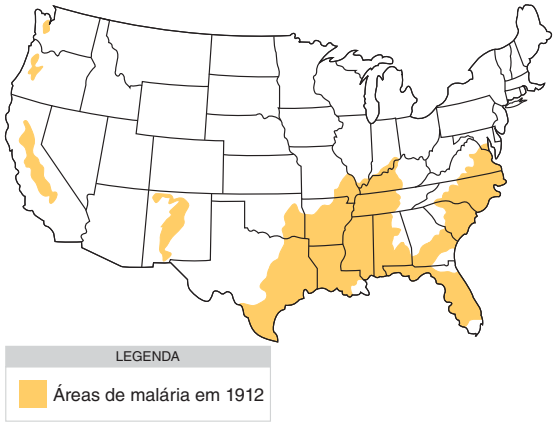


Figura 23.24 A malária nos Estados Unidos.

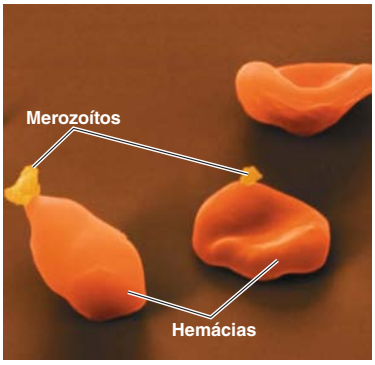
P Quais fatores podem estar contribuindo para o aumento dos casos de malária desde 1990?

A doença, antigamente disseminada nos Estados Unidos (**Figura 23.24**), sofreu uma diminuição no número de casos registrados para menos de 100 até o ano de 1960, por meio do controle efetivo do mosquito e da redução no número de portadores humanos. Nos últimos anos, entretanto, houve uma tendência a um aumento no número de casos nos Estados Unidos, refletindo o ressurgimento mundial da malária, o aumento das viagens a áreas com a doença e um aumento na imigração de áreas com malária. Ocasionalmente, a doença tem sido transmissível por seringas não esterilizadas usadas por usuários de drogas. Transfusões sanguíneas de pessoas que estiveram em áreas endêmicas para a doença também representam um risco potencial. Na Ásia tropical, na África, na América Central e na América do Sul, a

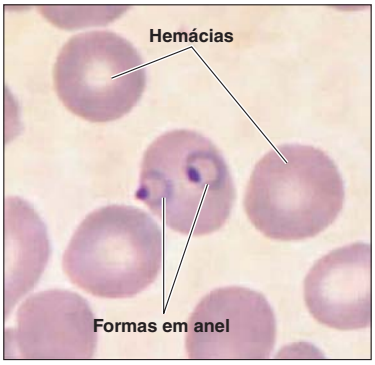
Caso clínico

Os anticorpos IgM são os primeiros anticorpos produzidos em resposta à uma infecção e eles apresentam uma vida relativamente curta. Portanto, a sua presença indica uma infecção em curso. Os técnicos do CDC descobrem que ambas as amostras de soro de Katie são positivas para anticorpos IgM contra dengue. O vírus da dengue sorotipo 1 (DENV-1, de dengue virus 1) é detectado por transcrição reversa (RT, de *reverse transcription*), seguida de reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) a partir da amostra de LCS de Katie. O departamento de saúde entrevista Katie 2 semanas após ela ter relatado seus sintomas iniciais. Desde então, Katie tem apresentado uma melhora gradual em seu estado de saúde e hoje está quase completamente recuperada.

Como a dengue é transmitida?



(a) Merozoítos sendo liberados das hemácias lisadas SEM 15 μm



(b) Esfregaço sanguíneo de uma amostra de malária; observe as formas em anel LM 1,5 μm

Figura 23.25 Malária. (a) Algumas das hemácias estão sofrendo lise e liberando merozoítos, que infectarão novas hemácias. **(b)** Esfregaços sanguíneos são usados para o diagnóstico da malária. Nos estágios iniciais, o protozoário que está se alimentando se assemelha a um anel dentro da hemácia. A área central clara dentro do anel circular é o vacúolo alimentar do protozoário, e a mancha preta no anel é o núcleo.

P Observe o ciclo de vida do parasito da malária na Figura 12.20. Qual dos estágios, (a) ou (b), ocorre primeiro?

malária ainda é um problema grave. Estima-se que a doença afete entre 300 e 500 milhões de pessoas em todo o mundo e cause de 2 a 4 milhões de mortes anualmente. Na verdade, provavelmente hoje existem mais pessoas morrendo de malária do que 30 anos atrás. A doença está retornando para áreas onde havia sido quase erradicada, como o leste europeu e a Ásia central. A África, onde ocorre 90% da mortalidade pela malária, é o local que mais sofre pela doença. Estima-se que a doença mate uma criança africana a cada 30 segundos.

Existem quatro tipos principais de malária. O *Plasmodium vivax* é amplamente disseminado porque pode se desenvolver nos mosquitos a baixas temperaturas e é responsável pela forma mais prevalente da doença. Algumas vezes denominada malária "benigna", o ciclo de paroxismos (intensificações recorrentes dos sintomas) ocorre a cada 2 dias e os pacientes geralmente sobrevivem mesmo sem tratamento. Um fator importante no ciclo de vida do *P. vivax* é que ele pode permanecer dormente no fígado do paciente por meses e até mesmo anos. Isso preenche a lacuna das estações frias no ciclo de vida dos mosquitos nos países de clima temperado – proporcionando-lhes uma oferta contínua de indivíduos infectados. *P. ovale* e *P. malariae* também causam uma malária relativamente benigna, mas, mesmo assim, as vítimas perdem energia. Esses dois últimos tipos de malária têm incidência menor e são mais restritos geograficamente.

A malária mais perigosa é a causada pelo *P. falciparum*. Talvez uma razão para a virulência desse tipo de malária seja que os seres humanos e o parasito tiveram pouco tempo para se adaptarem um ao outro. Acredita-se que os seres humanos tenham sido expostos a esse parasito (pelo contato com pássaros) apenas recentemente. Referida como malária "maligna", se não for tratada, ela mata cerca de metade dos infectados. As taxas de mortalidade mais altas ocorrem em crianças. Mais hemácias são infectadas e destruídas nessa do que em outras formas de malária. A anemia resultante enfraquece severamente a vítima. Além disso, as hemácias desenvolvem nódulos de superfície que as prendem às paredes dos capilares sanguíneos, que se tornam obstruídos. Essa obstrução impede que as hemácias infectadas alcancem o baço, onde células fagocíticas as eliminariam. Os capilares bloqueados e a perda subsequente do suprimento sanguíneo levam à morte dos tecidos. Danos aos rins e ao fígado são causados dessa maneira. O cérebro muitas vezes é afetado, e o *P. falciparum* é a causa comum da malária cerebral.

A malária e seus sintomas estão intimamente relacionados ao ciclo reprodutivo complexo do parasito (ver Figura 12.20, p. 341). A infecção é iniciada pela picada de um mosquito, que carrega o estágio de *esporozoíto* do protozoário *Plasmodium* em sua saliva. Cerca de 300 a 500 esporozoítos entram na corrente sanguínea do ser humano picado e dentro de aproximadamente 30 minutos eles penetram nas células do fígado. Os esporozoítos nas células do fígado sofrem *esquizogonia* reprodutiva por meio de uma série de etapas, que, por fim, resultam na liberação de cerca de 30 mil *merozoítos* na corrente sanguínea.

Os merozoítos infectam as hemácias. No interior das hemácias, eles sofrem novamente esquizogonia e, após cerca de 48 horas, as hemácias rompem-se e cada uma libera cerca de 20 novos merozoítos (**Figura 23.25a**). O diagnóstico laboratorial da malária frequentemente é realizado por meio da análise de um esfregaço sanguíneo (Figura 23.25b) para a detecção de hemácias infectadas. Com a liberação dos merozoítos há também uma liberação simultânea de compostos tóxicos, o que é a causa dos paroxismos de calafrios e febre, que são característicos da malária. A febre atinge 40°C, e um estágio de sudorese se inicia à medida que a febre declina. Entre os paroxismos, o paciente sente-se normal.

Muitos dos merozoítos liberados infectam outras hemácias dentro de poucos segundos para renovar o ciclo na corrente sanguínea. Se apenas 1% das hemácias contiver os parasitos, estima-se que existam cerca de 100 bilhões de parasitos na circulação de uma só vez em um paciente típico com malária. Alguns dos merozoítos se desenvolvem em *gametócitos* machos ou fêmeas. Quando eles entram no trato digestório de um mosquito que esteja se alimentando, passam por um ciclo sexuado que produz novos esporozoítos infectantes. Foi necessário associar os trabalhos de várias gerações de cientistas para desvendar esse ciclo de vida complexo do parasito da malária.

As pessoas que sobrevivem à doença adquirem imunidade limitada. Embora possam ser reinfectadas, tendem a apresen-

tar uma forma menos grave da doença. Essa imunidade relativa quase desaparece se a pessoa deixa uma área endêmica com suas reinfecções periódicas. A malária é muito perigosa durante a gestação, uma vez que a imunidade adaptativa é suprimida.

Vacinas contra a malária

O parasito da malária se reproduz em uma série de estágios. Os parasitos que poderiam ser alvos para uma vacina variam amplamente nesses estágios. O estágio de esporozoíto envolve poucos patógenos e foi um dos primeiros alvos para vacinas experimentais. No estágio hepático, a vacina precisaria eliminar centenas de patógenos. Uma vez que o parasito começa a se proliferar no sangue, os números rapidamente chegam a trilhões. As vacinas que possuem como alvo esse estágio provavelmente serão capazes apenas de abrandar os sintomas. Um conceito intrigante é a *vacina de bloqueio de transmissão*. A ideia é utilizar o hospedeiro humano para a geração de anticorpos e transferi-los para o mosquito infectado. No mosquito, em vez de lidar com trilhões de parasitos, a vacina precisaria tratar apenas da quantidade relativamente pequena presente no inseto. Obviamente, a desvantagem é que os receptores da vacina ainda ficariam doentes, porém teriam a satisfação questionável de saber que não transmitirão a doença para outra pessoa.

Atualmente, grandes quantidades de recursos financeiros e materiais são direcionados para o desenvolvimento de uma ou mais vacinas. Uma vacina verdadeiramente global para a malária teria de controlar não somente o *P. falciparum*, mas também o disseminado, embora mais brando, *P. vivax*. Existem alguns problemas específicos relacionados ao desenvolvimento de uma vacina contra a malária. Por exemplo, em seus vários estágios, o patógeno tem cerca de 7 mil genes que podem sofrer mutação. O resultado é que o parasito é muito eficaz em escapar da resposta imune humana. O objetivo atual consiste no desenvolvimento de uma vacina que seja pelo menos 50% efetiva e que induza uma imunidade com duração superior a 1 ano. Uma vacina com essa proposta, construída a partir da proteína de um esporozoíto produzida em leveduras, está na fase de ensaios clínicos.

Diagnóstico da malária

O teste diagnóstico mais comum para a malária é o esfregaço sanguíneo, que requer um microscópio. Esse método também é demorado e requer habilidade em sua interpretação. Além disso, é considerado o "padrão ouro" para o diagnóstico da doença quando um grupo de profissionais bem-treinados se encontra disponível. Testes diagnósticos rápidos de detecção de antígeno, que podem ser realizados por profissionais com treinamento mínimo, foram desenvolvidos, mas são relativamente dispendiosos. Testes diagnósticos rápidos de alta qualidade que sejam acessíveis e que possam ser realizados de forma confiável em condições de campo são urgentemente necessários. Em áreas endêmicas, a malária é comumente diagnosticada pela simples observação dos sintomas, principalmente febre, mas essa prática, com frequência, leva a um diagnóstico incorreto. Descobriu-se que apenas cerca da metade dos pacientes a que foram prescritos fármacos antimalária, de fato, possuía a doença.

Profilaxia e tratamento para a malária

Os fármacos antimalária podem ser considerados de duas formas: para a profilaxia (prevenção) ou para o tratamento.

Profilaxia A cloroquina é o fármaco de escolha para os indivíduos que viajam para as poucas áreas endêmicas onde o parasito da malária ainda é sensível a ela. Nas regiões que são resistentes à cloroquina, o fármaco Malarone (combinação de atovaquona e proguanil) é mais bem tolerado. Aos que viajam para áreas de malária geralmente é prescrita mefloquina (Lariam). Ela requer apenas uma dose semanal, contudo os usuários devem ser advertidos sobre os vários efeitos colaterais, os quais incluem tontura e perda de equilíbrio, que podem se tornar permanentes. Alguns dos sintomas psiquiátricos, como depressão e alucinações, podem persistir por anos, mesmo após a interrupção do fármaco.

Tratamento Há uma lista enorme de fármacos antimalária disponíveis; as recomendações e os requerimentos variam de acordo com o custo, a probabilidade de desenvolvimento de resistência e outros fatores. Nos Estados Unidos (onde há cerca de 1.200 casos importados de malária a cada ano), se a espécie não puder ser identificada, deve-se assumir que o paciente esteja infectado com *P. falciparum*. Se o paciente é de uma área ainda sensível à cloroquina, esse é o fármaco de escolha; para pacientes de zonas resistentes à cloroquina, existem várias opções. As duas preferidas atualmente são malarone e quinina oral mais um antibiótico, como a doxiciclina.

A OMS recomenda as terapias de combinação de artemisinina (ACT, de *artemisinin combination therapies*) para o tratamento da malária em todo o mundo. Elas não são utilizadas para profilaxia. Exemplos de derivados da artemisinina são o artesunato (não licenciado nos Estados Unidos) e o artemeter. O componente da ACT artemisinina, que apresenta curta duração, destina-se a remover a maior parte dos parasitos; o fármaco parceiro, com um período de atividade prolongado, destina-se a eliminar o restante. Um exemplo de ACT é o Coartem (artemeter e lumefantrina).

Como outras doenças tropicais, a disponibilidade de medicamentos é limitada pela baixa renda das pessoas afetadas, o que torna o seu desenvolvimento pouco lucrativo. A aplicação mais rentável dos fármacos antimalária provavelmente continuará a ser a profilaxia dos viajantes para as áreas com malária.

Prevenção

O controle efetivo da malária ainda não foi obtido. Ele provavelmente exigirá uma combinação de controle do vetor e abordagens quimioterápicas e imunológicas. Atualmente, o método de controle mais promissor é o uso de mosquiteiros tratados com inseticida, uma vez que o mosquito *Anopheles* se alimenta à noite. Nas áreas com malária, um quarto de dormir geralmente conterá centenas de mosquitos, 1 a 5% dos quais são infecciosos. O custo desses esforços e a necessidade de uma organização política mais eficaz nas áreas de malária provavelmente serão tão importantes no controle da doença quanto os avanços na pesquisa médica.

Leishmaniose

A **leishmaniose** é uma doença complexa e disseminada que exibe diversas formas clínicas. Os patógenos protozoários constituem cerca de 20 espécies diferentes, geralmente categorizadas em três grupos para simplificar. Um grupo, *Leishmania donovani*, causa a leishmaniose visceral, na qual os parasitos invadem os órgãos internos. Os grupos *L. tropica* e *L. braziliensis* se desenvolvem preferencialmente em temperaturas mais frias e causam lesões cutâneas ou das membranas mucosas. A leishmaniose é transmissível pela picada dos flebotomíneos fêmea, dos quais cerca de 30 espécies são encontradas em grande parte do mundo tropical e em torno do Mediterrâneo. Esses insetos são menores que os mosquitos e, em geral, penetram a malha das telas de proteção comuns. Pequenos mamíferos são reservatórios natural dos protozoários. A forma infectiva, a *promastigota*, é encontrada na saliva do inseto. Ela perde seu flagelo quando penetra na pele da vítima mamífera, tornando-se uma *amastigota* que se prolifera nas células fagocíticas, principalmente em locais fixos no tecido. Essas amastigotas são, então, ingeridas durante o repasto dos flebotomíneos, renovando o ciclo. O contato com sangue contaminado de transfusões ou agulhas compartilhadas também pode resultar em infecção.

Vários casos de leishmaniose, principalmente cutâneos, ocorreram entre as tropas de combate nas regiões do Golfo Pérsico. A doença já foi considerada endêmica em países do sul da Europa, como Espanha, Itália, Portugal e Península Balcânica. Casos ocasionais de leishmaniose, como doença oportunista em pessoas infectadas pelo HIV, estão começando a reaparecer nessas áreas.

Infecção por *Leishmania donovani* (Leishmaniose visceral)

A infecção por *Leishmania donovani* ocorre em grande parte do mundo tropical, embora 90% dos casos ocorram na Índia, em Bangladesh, no Sudão e no Brasil. Estima-se que ocorra cerca de meio milhão de casos por ano. Conhecida como *kala azar* na Índia, a leishmaniose visceral geralmente é fatal. Os sintomas iniciais, após uma infecção de até um ano, assemelham-se aos calafrios e à sudorese da malária. À medida que o protozoário se prolifera no fígado e no baço, esses órgãos aumentam muito de tamanho. Finalmente, a função renal também é perdida quando esses órgãos são invadidos. Essa é uma doença debilitante que, se não tratada, resulta em morte em um ou dois anos.

Vários testes sorológicos de baixo custo e de fácil utilização foram desenvolvidos para o diagnóstico da leishmaniose visceral. Eles geralmente têm substituído o exame microscópico do sangue e dos tecidos para a detecção do parasito. Os testes de PCR são muito bons para a confirmação do diagnóstico, mas geralmente requerem um laboratório central.

O principal tratamento, por muito tempo, consistiu no uso de fármacos injetáveis, como o estibogluconato de sódio, que contém o metal tóxico antimônio. Outros fármacos estão hoje substituindo as preparações baseadas em antimônio. O tratamento de primeira linha na Europa e nos Estados Unidos é a anfotericina B lipossomal, porém ela é relativamente dispendiosa para os países endêmicos. Em muitas dessas áreas, formulações convencionais de anfotericina B estão em uso. O primeiro fármaco oral efetivo é a miltefosina. Ela demonstrou alta taxa de cura (82%), mas é teratogênica, a resistência a ela desenvolve-se rapidamente, e ela é tóxica para um número significativo de usuários. Um antibiótico aminoglicosídeo injetável de baixo custo, a paromomicina, demonstrou uma boa eficácia.

Figura 23.26 Leishmaniose cutânea. Lesão no dorso da mão de um paciente.

P É provável que este caso progrida para leishmaniose visceral?

Infecção por *Leishmania tropica* (Leishmaniose cutânea)

A infecção por *Leishmania tropica* e *L. major* causa uma forma cutânea de leishmaniose muitas vezes chamada de *úlcera oriental.* Uma pápula aparece no local da picada após algumas semanas de incubação (**Figura 23.26**). A pápula ulcera e, depois de curada, deixa uma cicatriz proeminente. Essa forma da doença é a mais comum e é encontrada em grande parte da Ásia, na África e na região do Mediterrâneo. Já foi relatada no México, na América Central e na região nordeste da América do Sul.

Infecção por *Leishmania braziliensis* (Leishmaniose mucocutânea)

A infecção por *Leishmania braziliensis* é conhecida como leishmaniose mucocutânea, uma vez que afeta as membranas mucosas, bem como a pele. A doença causa destruição desfigurante dos tecidos do nariz, da boca e da parte superior da garganta. Essa forma de leishmaniose é mais comumente encontrada na Península de Yucatán, no México e nas áreas de floresta tropical da América do Sul e da América Central. Em geral, afeta trabalhadores que fazem a colheita da goma usada para a fabricação de chiclete. Essa doença geralmente é chamada de *leishmaniose americana*.

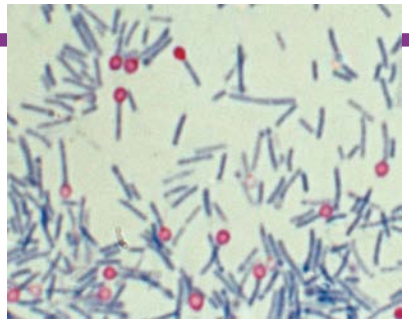
O diagnóstico das leishmanioses cutânea e mucocutânea, nas áreas onde elas são endêmicas, geralmente depende da aparência clínica e do exame microscópico dos raspados das lesões.

Casos leves das doenças cutâneas e mucocutâneas com frequência terminam em cura, mas os compostos antimoniais injetáveis, em geral, são eficazes quando necessários.

DOENÇAS EM FOCO 23.5

Infecções transmissíveis pelo solo e pela água

Poucas infecções sistêmicas são adquiridas pelo contato com o solo e a água. Os patógenos geralmente entram por uma ruptura na pele. Por exemplo, um homem de 65 anos com má circulação nas pernas desenvolveu uma infecção após machucar um dos dedos do pé. O tecido morto favoreceu ainda mais a circulação reduzida, exigindo amputação de dois dedos do pé. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.



Coloração de Gram das bactérias do dedo do pé do paciente. LM 2,5 μm

Doença	Patógeno	Sintomas	Reservatório	Modo de transmissão	Tratamento
DOENÇA BACTERIANA					
Gangrena	*Clostridium perfringens*	Tecido morto no local da infecção	Solo	Ferimento por perfuração	Remoção cirúrgica do tecido necrosado
DOENÇA HELMÍNTICA					
Esquistossomíase	*Schistosoma* spp.	Inflamação e dano tecidual no local dos granulomas (p. ex., fígado, pulmões, bexiga)	Hospedeiro definitivo; seres humanos	Cercárias penetram a pele	Praziquantel; oxamniquina Prevenção: saneamento; eliminação do caramujo hospedeiro

Babesiose

Houve um aumento no número de casos de **babesiose**, doença transmissível por carrapatos que, antigamente, acreditava-se ser restrita aos animais. Atualmente, ela é uma doença de notificação nacional. Os roedores são o reservatório na natureza; os carrapatos vetores são mais comumente espécies de *Ixodes*. O campo da entomologia médica surgiu, em grande parte, em decorrência das investigações do microbiologista americano Theobald Smith, no século XIX, sobre babesiose bovina, ou febre do carrapato, no gado do Texas. A doença humana nos Estados Unidos é causada por um protozoário, geralmente *Babesia microti*. A doença se assemelha à malária em alguns aspectos e já foi confundida com ela. Os parasitos se replicam nas hemácias e causam uma doença prolongada, caracterizada por febre, calafrios e sudorese noturna. Ela pode ser muito mais grave, algumas vezes fatal, em pacientes imunocomprometidos. Por exemplo, os primeiros casos humanos foram observados em pessoas que se submeteram à esplenectomia (remoção do baço). O tratamento simultâneo com os fármacos atovaquona e azitromicina tem sido eficaz.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que doença transmissível por carrapatos nos Estados Unidos é muitas vezes confundida com a malária durante a análise de esfregaços sanguíneos? **23-16**
- A eliminação de qual destas doenças, malária ou doença de Chagas, causaria maiores efeitos no bem-estar da população africana? **23-17**

Doença helmíntica dos sistemas circulatório e linfático

OBJETIVO DO APRENDIZADO

23-18 Esquematizar o ciclo de vida do *Schistosoma* e demonstrar onde o ciclo pode ser interrompido para impedir a doença humana.

Muitos helmintos usam o sistema circulatório como parte de seu ciclo de vida. Os esquistossomos encontram um abrigo nesse sistema, liberando ovos, que são distribuídos na corrente sanguínea. Ver Doenças em foco 23.5.

Esquistossomíase

A **esquistossomose** é uma doença debilitante causada por um pequeno verme. Ela provavelmente perde apenas para a malária em relação ao número de óbitos ou de pessoas incapacitadas. Os sintomas da doença resultam dos ovos que os esquistossomos adultos liberam no hospedeiro humano. Esses helmintos adultos têm cerca de 15 a 20 mm de comprimento e a fêmea delgada vive permanentemente em um sulco no corpo do macho, de onde se deriva o nome: *esquistossomo*, ou corpo dividido (**Figura 23.27a**). A união entre o macho e a fêmea produz um suprimento contínuo de novos ovos. Alguns desses ovos se alojam nos tecidos. As reações de defesa do hospedeiro humano a esses corpos exógenos causam danos teciduais locais, chamados

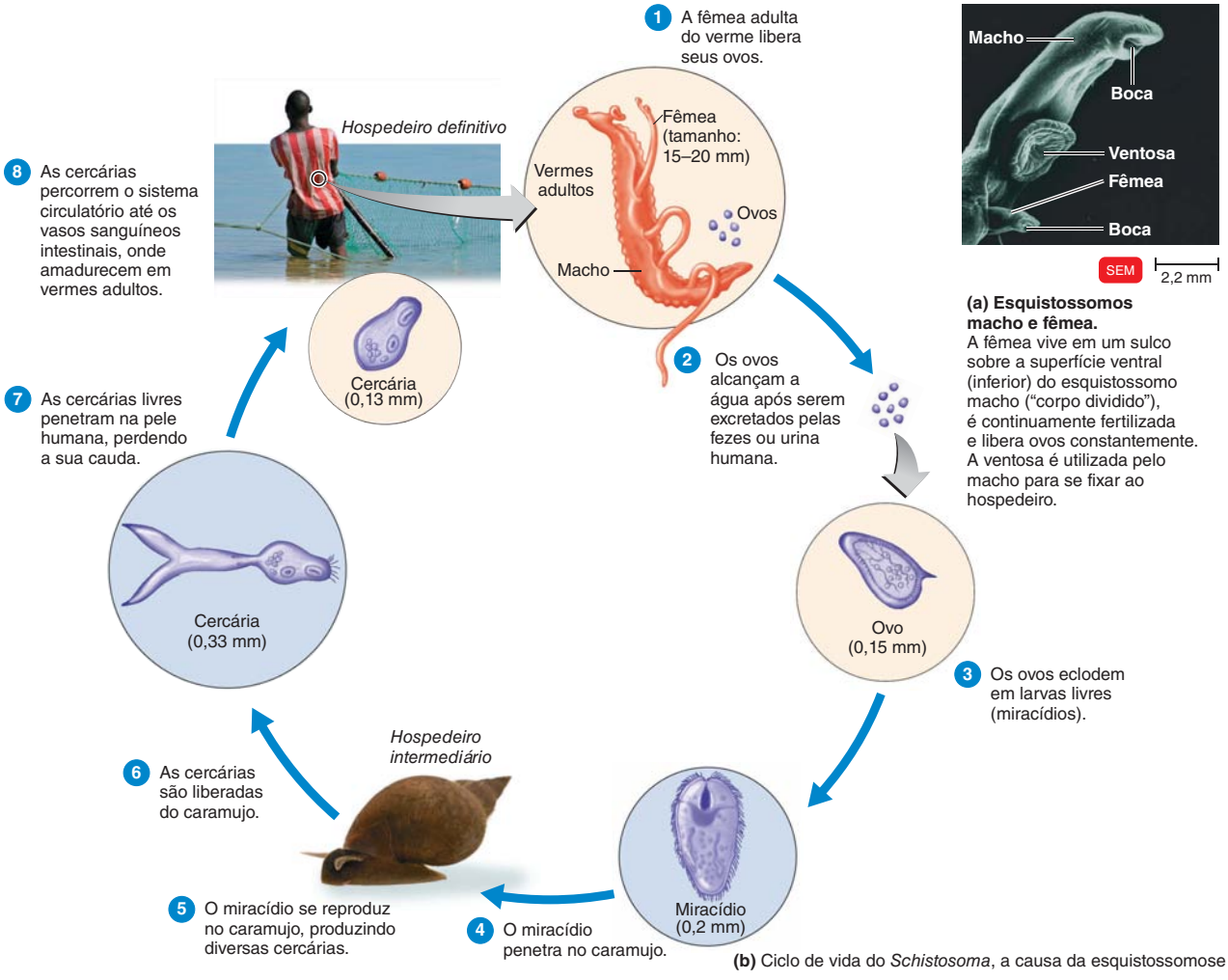


Figura 23.27 **Esquistossomose.**

P Qual é o papel do saneamento e dos caramujos na manutenção da esquistossome em uma população?

de **granulomas** (**Figura 23.28**). Outros ovos são excretados e entram na água para dar continuidade ao ciclo.

O ciclo de vida do *Schistosoma* é mostrado na Figura 23.27b. A doença é disseminada pelas fezes ou pela urina de seres humanos portadores dos ovos do esquistossomo, que penetram nos suprimentos de água, com os quais os seres humanos entram em contato. Nos países desenvolvidos, o tratamento da água e do esgoto minimiza a contaminação do suprimento de água. Além disso, caramujos de certas espécies são essenciais para um estágio do ciclo de vida dos esquistossomos. Eles produzem a cercária, que penetra na pele humana no momento em que a pessoa entra em contato com a água contaminada. Na maioria das regiões dos Estados Unidos, um caramujo hospedeiro adequado não se encontra presente. Portanto, embora estime-se que os ovos do esquistossomo estejam sendo liberados por muitos imigrantes, a doença não está sendo propagada.

Existem três tipos principais de esquistossomose. A doença causada pelo *Schistosoma haematobium*, muitas vezes chamada de esquistossomose urinária, resulta na inflamação da parede da bexiga urinária. De forma semelhante, *S. japonicum* e *S. mansoni* causam inflamação intestinal. Dependendo da espécie, a esquistossomose pode causar danos a vários órgãos diferentes quando os ovos migram pela corrente sanguínea para diferentes locais – por exemplo, danos ao fígado ou aos pulmões, câncer da bexiga urinária, ou, quando os ovos se alojam no cérebro, sintomas neurológicos. Geograficamente, *S. japonicum* é encontrado no leste da Ásia. *S. haematobium* infecta muitas pessoas por toda a África e no Oriente Médio, principalmente no Egito. *S. mansoni* tem distribuição similar, mas também é endêmico na América do Sul e no Caribe, inclusive em Porto Rico. Calcula-se que mais de 250 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas.

Os vermes adultos não parecem ser afetados pelo sistema imune do hospedeiro. Aparentemente, eles rapidamente se recobrem com uma camada que mimetiza os tecidos do hospedeiro.

O diagnóstico laboratorial consiste em identificação microscópica dos vermes ou de seus ovos nas amostras de fezes

Figura 23.28 Granuloma de um paciente com esquistossomos. Alguns dos ovos liberados pelos esquistossomos adultos se alojam no tecido, e o corpo responde ao agente irritante circundando-o com tecido cicatricial, formando um granuloma.

P Por que o sistema imune é ineficaz contra os esquistossomos adultos?

ou urina, testes intradérmicos e sorológicos, como a fixação do complemento, e testes de precipitina.

O praziquantel (principalmente) e a oxamniquina (apenas contra *S. mansoni*) são aprovados para uso contra os esquistossomos nos Estados Unidos. O saneamento e a eliminação do caramujo hospedeiro também são formas úteis de controle.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que criatura de água doce é essencial para o ciclo de vida do patógeno que causa a esquistossomose? **23-18**

Doença de etiologia desconhecida

OBJETIVO DO APRENDIZADO

23-19 Reconhecer as características clínicas da síndrome de Kawasaki.

Síndrome de Kawasaki

Provavelmente a causa mais comum de doença cardíaca adquirida nos Estados Unidos (substituindo a febre reumática) é uma doença febril aguda de etiologia desconhecida, a **síndrome de Kawasaki**. Nos Estados Unidos, cerca de 4 mil casos são diagnosticados por ano. Ela afeta mais frequentemente crianças mais novas, sobretudo meninos com idade inferior a 5 anos. Os pacientes com a doença apresentam febre alta e persistente, erupções cutâneas generalizadas e edema das mãos e dos pés, bem como das glândulas linfáticas do pescoço. Sem tratamento, a taxa de mortalidade pode ser de cerca de 1%, mas é muito inferior com um tratamento efetivo, envolvendo ácido acetilsalicílico (que afeta a coagulação sanguínea) e uma imunoglobulina de administração intravenosa. A síndrome de Kawasaki é diagnosticada principalmente por meio de seus sinais e sintomas clínicos; não existe disponível um teste laboratorial para diagnóstico. Nenhum patógeno específico associado à doença é conhecido, sendo possível que exista uma causa imunológica.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais doenças dos sistemas circulatório e linfático precisam ser descartadas antes que um clínico possa concluir que um paciente tem a síndrome de Kawasaki? **23-19**

Resolução do caso clínico

A dengue é transmissível por mosquitos. Em todo o mundo, são relatados 100 milhões de casos de dengue a cada ano. Os casos de dengue registrados em viajantes que retornam aos Estados Unidos têm aumentado de forma constante durante os últimos 20 anos. Hoje, a dengue é a principal causa de doença febril aguda em viajantes que retornam aos Estados Unidos após viagens ao Caribe, América do Sul e Ásia. Muitos desses viajantes ainda se encontram virêmicos ao retornar aos Estados Unidos e são potencialmente capazes de introduzir o vírus da dengue em uma comunidade que apresente mosquitos vetores competentes. A doença de Katie, registrada em 2009, representa o primeiro caso de dengue adquirido no território continental dos Estados Unidos, fora da fronteira Texas-México, desde 1945, e o primeiro caso adquirido localmente na Flórida desde 1934. A preocupação sobre o potencial de emergência da dengue no território continental dos Estados Unidos tem aumentado nos últimos anos. O mosquito vetor mais eficiente, o *Aedes aegypti*, é encontrado no sul e sudeste dos Estados Unidos. Um vetor secundário, o *A. albopictus*, disseminou-se por todo o sudeste dos Estados Unidos desde a sua introdução, em 1985, e foi o responsável por um surto de dengue no Havaí, em 2001.

638 655 660 664 670

Resumo para estudo

Estrutura e função dos sistemas circulatório e linfático (pp. 638-639)

1. O coração, o sangue e os vasos sanguíneos constituem o sistema circulatório.
2. A linfa, os vasos linfáticos, os linfonodos e os órgãos linfoides constituem o sistema linfático.
3. O plasma transporta substâncias dissolvidas. As hemácias transportam oxigênio. Os leucócitos estão envolvidos na defesa do corpo contra a infecção.
4. O fluido filtrado dos capilares para os espaços entre as células do tecido é chamado de líquido intersticial.
5. O líquido intersticial entra nos capilares linfáticos e é chamado de linfa; os vasos denominados vasos linfáticos devolvem a linfa ao sangue.
6. Os linfonodos contêm macrófagos fixos, células B e células T.

Doenças bacterianas dos sistemas circulatório e linfático (pp. 639-655)

Sepse e choque séptico (pp. 639-641)

1. A sepse é uma resposta inflamatória causada pela propagação de bactérias ou de suas toxinas a partir de um foco de infecção. A septicemia é a sepse que envolve a proliferação dos patógenos no sangue.
2. A sepse gram-negativa pode levar ao choque séptico, caracterizado por baixa pressão sanguínea. A endotoxina causa os sintomas.
3. Enterococos resistentes a antibiótico e estreptococos do grupo B causam a sepse gram-positiva.
4. A sepse puerperal se inicia como uma infecção do útero após nascimento ou aborto; ela pode progredir para peritonite ou septicemia.
5. *Streptococcus pyogenes* é a causa mais frequente de sepse puerperal.
6. Oliver Wendell Holmes e Ignaz Semmelweiss demonstraram que a sepse puerperal era transmissível pelas mãos e pelos instrumentos cirúrgicos das parteiras e dos médicos.

Infecções bacterianas do coração (p. 641)

7. A camada interna do coração é o endocárdio.
8. A endocardite bacteriana subaguda geralmente é causada por estreptococos α-hemolíticos, estafilococos e enterococos.
9. A infecção se origina de um foco de infecção, como uma extração dentária.
10. Anormalidades cardíacas preexistentes são fatores de predisposição.
11. Os sinais incluem febre, anemia e sopro cardíaco.
12. A endocardite bacteriana aguda é geralmente causada por *Staphylococcus aureus.*
13. As bactérias causam a destruição rápida das valvas cardíacas.

Febre reumática (pp. 641-642)

14. A febre reumática é uma complicação autoimune de infecções estreptocócicas.
15. A febre reumática manifesta-se como artrite ou inflamação do coração. Ela pode resultar em dano permanente ao coração.
16. Anticorpos contra estreptococos β-hemolíticos do grupo A reagem com os antígenos estreptocócicos depositados nas articulações ou valvas cardíacas, ou reagem de maneira cruzada com o músculo cardíaco.
17. A febre reumática pode acompanhar uma infecção estreptocócica, como uma infecção de garganta por estreptococos. Os estreptococos podem não estar presentes no momento da febre reumática.
18. O tratamento imediato das infecções estreptocócicas pode reduzir a incidência de febre reumática.
19. A penicilina é administrada como medida preventiva contra as infecções estreptocócicas subsequentes.

Tularemia (pp. 642)

20. A tularemia é causada pela *Francisella tularensis*. Os reservatórios são mamíferos silvestres pequenos, principalmente coelhos.
21. Os sinais incluem ulceração no local de entrada, seguida por septicemia e pneumonia.

Brucelose (febre ondulante) (pp. 642-644)

22. A brucelose pode ser causada por *Brucella abortus*, *B. melitensis* e *B. suis*.
23. As bactérias entram através de rupturas minúsculas na mucosa ou na pele, reproduzem-se em macrófagos e se propagam via vasos linfáticos até o fígado, o baço ou a medula óssea.
24. Os sinais incluem mal-estar e febre, que se manifestam em picos todas as noites (febre ondulante).
25. O diagnóstico baseia-se em testes sorológicos.

Antraz (pp. 644-646)

26. *Bacillus anthracis* causa o antraz. No solo, os endósporos podem sobreviver por até 60 anos.
27. Os animais de pastejo adquirem a infecção após a ingestão de endósporos.
28. Os seres humanos contraem o antraz pela manipulação do couro de animais infectados. Os endósporos entram por cortes na pele, pelo trato respiratório ou pela boca.
29. A entrada através da pele causa uma pústula, que pode progredir para sepse. A entrada pelo trato respiratório pode resultar em choque séptico.
30. O diagnóstico é baseado no isolamento e na identificação das bactérias.

Gangrena (p. 646)

31. A morte dos tecidos moles por isquemia (perda de suprimento sanguíneo) é chamada de gangrena.
32. Os microrganismos crescem em nutrientes liberados pelas células gangrenadas.
33. A gangrena é especialmente suscetível ao crescimento de bactérias anaeróbias, como *Clostridium perfringens*, o agente causador da gangrena gasosa.
34. *C. perfringens* pode invadir a parede do útero durante abortos realizados inadequadamente.
35. A remoção cirúrgica do tecido necrótico, as câmaras hiperbáricas e a amputação são usadas no tratamento da gangrena gasosa.

Doenças sistêmicas causadas por mordeduras e arranhaduras (pp. 646-647)

36. *Pasteurella multocida*, introduzida pela mordedura de um cão ou gato, pode causar septicemia.
37. As bactérias anaeróbias infectam as mordeduras profundas causadas por animais.
38. A doença da arranhadura do gato é causada por *Bartonella henselae*.
39. A febre da mordedura do rato é causada por *Streptobacillus moniliformis* e *Spirillum minus*.

Doenças transmissíveis por vetores (pp. 647-655)

40. A peste é causada pela bactéria *Yersinia pestis.* O vetor geralmente é a pulga do rato (*Xenopsylla cheopis*).
41. A febre recorrente, causada pela bactéria *Borrelia* spp., é transmissível por carrapatos argasídeos.
42. A doença de Lyme, causada pela bactéria *Borrelia burgdorferi*, é transmissível por um carrapato (*Ixodes*).
43. A erliquiose e a anaplasmose humana são causadas por *Ehrlichia* e *Anaplasma* e são transmissíveis por carrapatos *Ixodes*.
44. O tifo é causado por riquétsias, parasitos intracelulares obrigatórios de células eucarióticas.

Doenças virais dos sistemas circulatório e linfático (pp. 655-661)

Linfoma de Burkitt (pp. 655-656)

1. O vírus Epstein-Barr (vírus EB, HHV-4) causa o linfoma de Burkitt.
2. O linfoma de Burkitt tende a ocorrer em pacientes cujo sistema imune encontra-se enfraquecido, por exemplo, por malária ou Aids.

Mononucleose infecciosa (p. 656)

3. A mononucleose infecciosa é causada pelo vírus EB.
4. O vírus se multiplica nas glândulas parótidas e está presente na saliva. Ele causa a proliferação de linfócitos atípicos.
5. A doença é transmissível pela ingestão de saliva de indivíduos infectados.
6. O diagnóstico é realizado pela técnica de anticorpo fluorescente indireto.
7. O vírus EB pode causar outras doenças, inclusive câncer e esclerose múltipla.

Outras doenças e vírus Epstein-Barr (pp. 656-657)

8. O vírus EB está associado a determinados tipos de câncer e doenças autoimunes.

Infecções por citomegalovírus (p. 657)

9. O CMV (HHV-5) causa corpúsculos de inclusão intranucleares e citomegalia de células hospedeiras.
10. O CMV é transmissível pela saliva e outros fluidos corporais.
11. A doença de inclusão citomegálica pode ser assintomática, branda ou progressiva e fatal. Os pacientes imunossuprimidos podem desenvolver pneumonia.
12. Se o vírus cruzar a placenta, ele pode causar infecção congênita do feto, resultando em desenvolvimento mental prejudicado, dano neurológico e natimorto.

Febre chikungunya (pp. 657-660)

13. O vírus *chikungunya*, que causa febre e dor articular severa, é transmissível pelos mosquitos *Aedes*.

Febres hemorrágicas virais clássicas (pp. 660-661)

14. A febre amarela é causada pelo vírus da febre amarela. O vetor é o mosquito *Aedes aegypti*.
15. Sinais e sintomas incluem febre, calafrios, cefaleia, náusea e icterícia.
16. O diagnóstico é baseado na presença de anticorpos neutralizantes contra o vírus no hospedeiro.
17. Não há tratamento disponível, mas existe uma vacina viral viva atenuada.
18. A dengue é causada pelo vírus da dengue e é transmissível pelo mosquito *Aedes*.
19. Os sinais são febre, dor muscular e articular e erupções.
20. A dengue severa é caracterizada por hemorragia e falência dos órgãos.
21. O extermínio dos mosquitos é necessário para o controle da doença.

Febres hemorrágicas virais emergentes (p. 661)

22. As doenças humanas causadas pelos vírus *Marburg*, *Ebola* e *Lassa* foram notificadas pela primeira vez no final da década de 1960.
23. O vírus *Ebola* é encontrado em morcegos frugívoros. Os vírus *Lassa* são encontrados em roedores. Os roedores são os reservatórios para as febres hemorrágicas argentina e boliviana.
24. A síndrome pulmonar por hantavírus e a febre hemorrágica com síndrome renal são causadas pelo *Hantavirus*. O vírus é contraído pela inalação de fezes e urina secas de roedores.

Doenças protozoóticas dos sistemas circulatório e linfático (pp. 661-668)

Doença de Chagas (tripanossomíase americana) (pp. 662-663)

1. O *Trypanosoma cruzi* causa a doença de Chagas. O reservatório inclui muitos animais selvagens. O vetor é um reduvídeo, o "inseto beijador" (barbeiro).

Toxoplasmose (pp. 663-664)

2. A toxoplasmose é causada pelo *Toxoplasma gondii*.
3. *T. gondii* sofre reprodução sexuada no trato intestinal de gatos domésticos, e oocistos são eliminados nas fezes do gato.
4. Na célula hospedeira, os esporozoítos reproduzem-se formando tanto taquizoíto como bradizoitos, que invadem os tecidos.
5. Os seres humanos contraem a infecção pela ingestão de taquizoítos ou cistos teciduais, presentes na carne malcozida de um animal infectado, ou pelo contato com fezes de gato.
6. Infecções congênitas podem ocorrer. Sinais e sintomas incluem lesão cerebral grave ou problemas de visão.

Malária (pp. 664-666)

7. Os sinais e os sintomas da malária são calafrios, febre, vômito e cefaleia, que ocorrem em intervalos de 2 a 3 dias.
8. A malária é transmissível pelos mosquitos *Anopheles*. O agente causador é qualquer uma das quatro espécies de *Plasmodium*.
9. Os esporozoítos se reproduzem no fígado e liberam os merozoítos na corrente sanguínea, onde eles infectam as hemácias e produzem mais merozoítos.

Leishmaniose (pp. 667-668)

10. *Leishmania* spp., que são transmissíveis por flebotomíneos, causam a leishmaniose.
11. Os protozoários se reproduzem no fígado, no baço e nos rins.
12. Compostos antimoniais são usados no tratamento.

Babesiose (p. 668)

13. A babesiose é causada pelo protozoário *Babesia microti* e é transmissível aos seres humanos por carrapatos.

Doença helmíntica dos sistemas circulatório e linfático (pp. 668-670)

Esquistossomose (pp. 668-670)

1. Espécies do verme do sangue *Schistosoma* causam a esquistossomose.
2. Os ovos eliminados nas fezes eclodem em larvas, que infectam o hospedeiro intermediário, um caramujo. As cercárias livres são liberadas pelo caramujo e penetram na pele do ser humano.
3. Os vermes adultos vivem nas veias do fígado ou da bexiga urinária em seres humanos.
4. Os granulomas são a resposta de defesa do hospedeiro contra os ovos que permanecem no corpo.
5. A observação dos ovos ou dos vermes nas fezes, testes cutâneos ou testes sorológicos indiretos podem ser usados para o diagnóstico.
6. A quimioterapia é utilizada no tratamento da doença; o saneamento e a erradicação do caramujo são usados para preveni-la.

Doença de etiologia desconhecida (p. 670)

Síndrome de Kawasaki (p. 670)

1. A síndrome de Kawasaki é caracterizada por febre, erupções e edema dos linfonodos do pescoço. A causa é desconhecida.

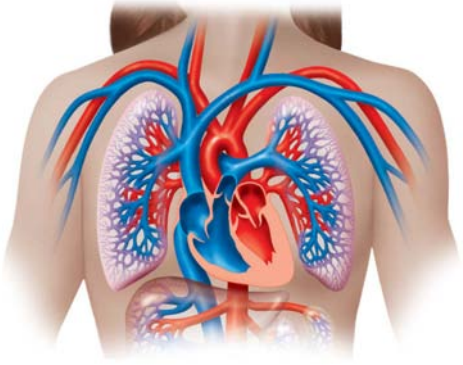
Resumo para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. DESENHE Mostre o caminho do *Streptococcus* de uma infecção focal até o pericárdio. Identifique as portas de entrada do *Trypanosoma cruzi*, *Hantavirus* e citomegalovírus.



2. Complete a tabela a seguir:

Doença	Agente causador frequente	Condição predisponente
Sepse puerperal		
Endocardite bacteriana subaguda		
Endocardite bacteriana aguda		
Febre reumática		

3. Compare e contraste tifo epidêmico, tifo murino endêmico e tifo transmissível por carrapato.
4. Complete a tabela a seguir:

Doença	Agente causador	Vetor	Tratamento
Malária			
Febre amarela			
Dengue			
Febre recorrente			
Leishmaniose			

5. Complete a tabela a seguir:

Doença	Agente causador	Transmissão	Reservatório
Tularemia			
Brucelose			
Antraz			
Doença de Lyme			
Erliquiose			
Doença de inclusão citomegálica			
Peste			

6. Liste o agente causador, o modo de transmissão e o reservatório da esquistossomose, da toxoplasmose e da doença de Chagas. Qual doença você está mais propenso a adquirir nos Estados Unidos? Onde as outras doenças são endêmicas?
7. Compare e contraste a doença da arranhadura do gato e a toxoplasmose.
8. Por que é provável que o *Clostridium perfringens* cresça em ferimentos gangrenados?
9. Liste o agente causador e o modo de transmissão da mononucleose infecciosa.
10. NOMEIE A maioria das pessoas são infectadas por este microrganismo, frequentemente sem sintomas. A infecção durante a gestação pode resultar em surdez ou deficiência intelectual no recém-nascido.

Múltipla escolha

Utilize as seguintes opções para responder às questões 1 a 4:

a. erliquiose.
b. doença de Lyme.
c. choque séptico.
d. toxoplasmose.
e. febre hemorrágica viral.

1. Um paciente apresenta vômito, diarreia e histórico de febre e cefaleia. Culturas bacterianas do sangue, do LCS e das fezes são negativas. Qual é o diagnóstico?
2. Um paciente foi hospitalizado devido à febre contínua e à progressão dos sintomas, que incluem cefaleia, fadiga e dores nas costas. Os testes de anticorpos para *Borrelia burgdorferi* foram negativos. Qual é o diagnóstico?
3. Uma paciente se queixou de cefaleia. Uma tomografia computadorizada (TC) revelou cistos de tamanhos variados em seu cérebro. Qual é o diagnóstico?
4. Um paciente apresenta confusão mental, respiração ofegante, frequência cardíaca elevada e baixa pressão sanguínea. Qual é o diagnóstico?
5. Um paciente apresenta uma erupção circular vermelha em seu braço, febre, indisposição e dor articular. O tratamento apropriado é:
   a. antibióticos.
   b. cloroquina.
   c. fármacos anti-inflamatórios.
   d. antimônio.
   e. nenhum tratamento.
6. Qual dos seguintes não é uma doença transmissível por carrapatos?
   a. Babesiose.
   b. Erliquiose.
   c. Doença de Lyme.
   d. Febre recorrente.
   e. Tularemia.

Utilize as seguintes opções para responder às questões 7 e 8:

a. brucelose.
b. malária.
c. febre recorrente.
d. febre maculosa das Montanhas Rochosas.
e. febre hemorrágica Ebola.

7. A febre do paciente atinge picos todas as noites. Cocobacilos gram-negativos, oxidase-positivos, foram isolados de uma lesão em seu braço. Qual é o diagnóstico?

8. Um paciente foi hospitalizado com febre e cefaleia. Espiroquetas foram observadas em seu sangue. Qual é o diagnóstico?
9. Qual das doenças a seguir apresenta a maior incidência nos Estados Unidos?
   a. Brucelose.
   b. Febre hemorrágica Ebola.
   c. Malária.
   d. Peste.
   e. Febre maculosa das Montanhas Rochosas.
10. Dezenove funcionários de um abatedouro desenvolveram febre e calafrios, com a febre atingindo picos de 40°C todas as noites. O modo de transmissão mais provável dessa doença é:
    a. um vetor.
    b. via respiratória.
    c. um ferimento por perfuração.
    d. uma mordedura de animal.
    e. água.

Análise

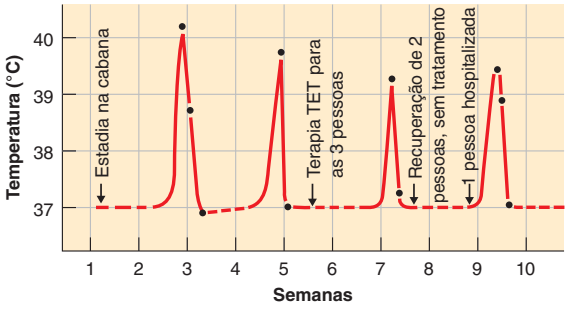
1. Testes com anticorpo fluorescente (FA, de *fluorescent-antibody*) indireto no soro de três mulheres de 25 anos, todas elas avaliando a possibilidade de engravidar, forneceram as informações a seguir. Qual dessas mulheres deve apresentar toxoplasmose? Qual orientação poderia ser oferecida a cada mulher em relação à toxoplasmose?

	Título de anticorpos		
Paciente	**Dia 1**	**Dia 5**	**Dia 12**
Paciente A	1.024	1.024	1.024
Paciente B	1.024	2.048	3.072
Paciente C	0	0	0

2. Qual é a maneira mais eficaz de controlar a malária e a dengue?
3. Em adultos, a segunda infecção pelo vírus da dengue resulta em dengue severa, caracterizada por hemorragia da pele e mucosas. Em crianças com idade inferior a 1 ano, a primeira infecção pelo vírus da dengue resulta em dengue severa. Forneça uma explicação para isso.

Aplicações clínicas e avaliação

1. Um jovem de 19 anos saiu para caçar cervos. Na trilha, ele encontrou um coelho morto, parcialmente desmembrado. O caçador pegou as patas dianteiras como amuleto de boa sorte e as ofereceu para outro caçador no grupo. O coelho foi manuseado com as mãos desprotegidas, que estavam machucadas e arranhadas, em decorrência do trabalho do caçador como mecânico de automóveis. Dois dias após, constatou-se a presença de feridas inflamadas em suas mãos, pernas e joelhos. Qual doença infecciosa você suspeita que o caçador adquiriu? Como você procederia para comprová-la?
2. No dia 30 de março, um veterinário de 35 anos apresentou febre, calafrios e vômito. No dia 31 de março ele foi hospitalizado com diarreia, bubão na axila esquerda e pneumonia secundária bilateral. No dia 27 de março, ele havia tratado um gato com dificuldade respiratória; uma imagem de raio X revelou a presença de infiltrados pulmonares. O gato morreu em 28 de março e foi descartado. Cloranfenicol foi administrado ao veterinário. Em 10 de abril, sua temperatura retornou ao normal, e, em 20 de abril, ele foi liberado do hospital. Aos seus 60 contatos humanos foi administrada tetraciclina. Identifique os períodos de incubação e prodrômicos para esse caso. Explique por que os 60 contatos foram tratados. Qual era o agente etiológico? Como você identificaria o agente?
3. Três de cinco pacientes que se submeteram a uma cirurgia de substituição de valva cardíaca desenvolveram bacteremia. O agente causador foi *Enterobacter cloacae*. Quais foram os sinais e os sintomas dos pacientes? Como você identificaria essa bactéria? Um manômetro usado nas operações foi positivo para cultura de *E. cloacae*. Qual é a fonte mais provável dessa contaminação? Sugira uma maneira de prevenir essas ocorrências.
4. Em agosto e setembro, seis pessoas que passaram a noite na mesma cabana, cada uma em um momento diferente, desenvolveram febre, como mostrado no gráfico a seguir. Três recuperaram-se após terapia com tetraciclina (TET), duas recuperaram-se sem terapia, e uma foi hospitalizada com choque séptico. Qual é a doença? Qual é o período de incubação dessa doença? Como você explica as mudanças periódicas de temperatura? O que causou o choque séptico no sexto paciente?



5. Um homem de 67 anos trabalhava em uma indústria têxtil que processava pelos de cabra importados para a produção de tecidos. Ele notou uma espinha no queixo, ligeiramente inchada, mas indolor. Dois dias depois, ele desenvolveu uma úlcera de 1 cm no local da espinha e temperatura de 37,6°C. Ele foi tratado com tetraciclina. Qual é a etiologia de sua doença? Sugira modos de prevenção.

Na clínica

Como enfermeiro(a) educador(a) de um grande hospital urbano, você é solicitado(a) a ministrar aulas sobre gripe para pacientes e funcionários, diferenciando a gripe (*influenza*) do resfriado comum.

Dica: leia sobre resfriado comum, na página 680, e sobre gripe (influenza), *na página 695*.

24

Doenças microbianas do sistema respiratório

A cada respiração, inalamos vários microrganismos; portanto, o trato respiratório superior é a principal porta de entrada de patógenos. Na realidade, as infecções do sistema respiratório são o tipo mais comum de infecção – e estão entre as mais nocivas. Alguns patógenos que entram pelo trato respiratório podem infectar outras partes do corpo, causando doenças, como sarampo, caxumba e rubéola.

O trato respiratório superior apresenta várias defesas anatômicas contra patógenos transmissíveis pelo ar. As vibrissas (pelos rígidos) no nariz filtram as grandes partículas de poeira presentes no ar. O nariz é revestido por uma membrana mucosa que contém numerosas células secretoras de muco e cílios. A porção superior da garganta também contém uma membrana mucosa ciliada. O muco umidifica o ar inalado e retém partículas de poeira e microrganismos. Os cílios auxiliam na remoção dessas partículas ao movê-las rumo à boca para serem eliminadas.

Na junção do nariz com a garganta existem massas de tecido linfoide, as tonsilas, que contribuem com a imunidade a certas infecções. Uma vez que o nariz e a garganta estão conectados aos seios, ao aparato nasolacrimal e à orelha média, as infecções geralmente se disseminam de uma região à outra. Os micróbios que conseguem escapar dessas defesas podem causar infecção, como a causada pela bactéria *Chlamydophila psittaci,* mostrada na fotografia, descrita no Caso clínico deste capítulo.

Ao infectar uma célula hospedeira, a bactéria *Chlamydia* produz corpúsculos reticulados não infecciosos (em marrom) e corpos elementares infecciosos (em vermelho).

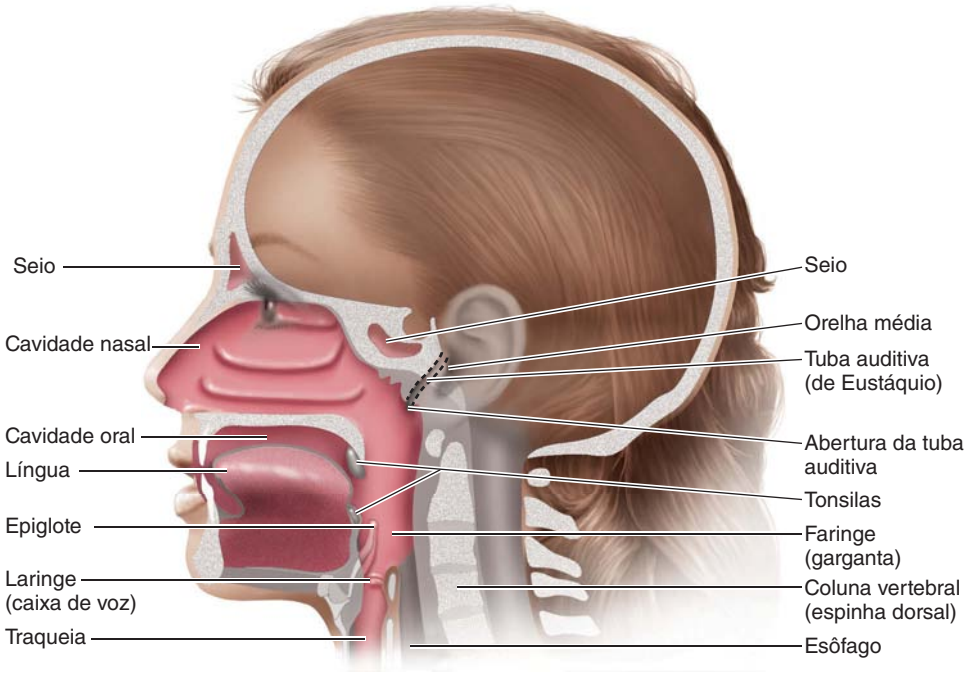


Figura 24.1 Estruturas do trato respiratório superior.

P Cite as defesas do trato respiratório superior contra as doenças.

Estrutura e função do sistema respiratório

OBJETIVO DO APRENDIZADO

24-1 Descrever como os microrganismos são impedidos de entrar no sistema respiratório.

Por razões práticas, o sistema respiratório é dividido em trato respiratório superior e trato respiratório inferior. O **sistema respiratório superior** é composto por nariz, faringe (garganta) e estruturas associadas, incluindo a orelha média e as tubas auditivas (de Eustáquio) (**Figura 24.1**). Os ductos dos seios e os ductos nasolacrimais do aparato lacrimal (produtor de lágrimas) se abrem na cavidade nasal (ver Figura 16.2, p. 443). As tubas auditivas da orelha média se abrem na porção superior da garganta.

O **sistema respiratório inferior** é composto pela laringe (caixa de voz), traqueia, brônquios e os *alvéolos* (**Figura 24.2**). Os alvéolos são pequenos sacos de ar que formam o tecido pulmonar; dentro dos alvéolos, o oxigênio e o dióxido de carbono são trocados entre os pulmões e o sangue. Nossos pulmões contêm mais de 300 milhões de alvéolos, com uma área para trocas gasosas de 70 m^2 ou mais em um adulto. A membrana de camada dupla que envolve os pulmões é a *pleura*, ou membranas pleurais. Uma membrana mucosa ciliada reveste o trato respiratório inferior até os brônquios menores e os auxilia a impedir que os microrganismos alcancem os pulmões.

As partículas retidas na laringe, na traqueia e nos brônquios maiores são movidas em direção à garganta por uma ação ciliar, chamada de *elevador ciliar* (ver Figura 16.3, p. 444). Caso os microrganismos alcancem os pulmões, células fagocíticas, denominadas *macrófagos alveolares,* geralmente localizam, ingerem e destroem a maioria deles. Anticorpos IgA em secreções, como o muco respiratório, a saliva e as lágrimas, também ajudam a proteger as superfícies da mucosa do sistema respiratório de muitos patógenos. Desse modo, o corpo apresenta vários mecanismos para remover os patógenos que causam as infecções transmissíveis pelo ar.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual a função dos pelos nas passagens nasais? **24-1**

Caso clínico: é o pássaro

Durante os últimos 2 dias, Caille Nguyen apresentou febre e não se sentia bem. Na verdade, toda a sua família está doente. Seus três filhos, Gabbie, Steven e Tre, também apresentaram febre. O marido de Caille, Art, e Gabbie e Steven estão sem apetite e começando a perder peso. Todos têm tosse seca. Inicialmente, Caille imagina que as crianças estão apenas tristes devido à perda de Bitsy, sua amada calopsita. A família havia comprado a calopsita de uma loja de animais local 2 meses antes. Infelizmente, a respiração de Bitsy começou a ficar cada vez mais difícil com o tempo e ela não conseguia ficar ereta; ela precisou ser eutanasiada por um veterinário local na semana anterior.

O que poderia estar causando os sintomas da família Nguyen? Leia mais para descobrir.

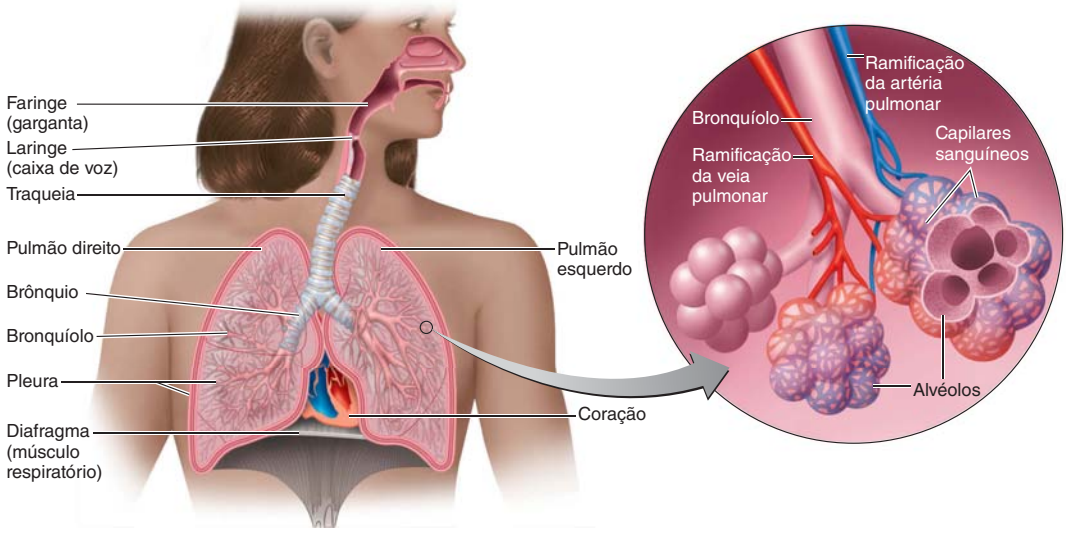


Figura 24.2 Estruturas do trato respiratório inferior.

P Cite as defesas do trato respiratório superior contra as doenças.

Microbiota normal do sistema respiratório

OBJETIVO DO APRENDIZADO

24-2 Caracterizar a microbiota normal dos tratos respiratórios superior e inferior.

Vários microrganismos potencialmente patogênicos fazem parte da microbiota normal do trato respiratório superior. Entretanto, geralmente não causam doença, uma vez que os microrganismos predominantes da microbiota normal suprimem seu crescimento competindo com eles por nutrientes e produzindo substâncias inibidoras.

Em contrapartida, o trato respiratório inferior é quase estéril – embora a traqueia possa conter algumas bactérias –, devido ao funcionamento geralmente eficaz do elevador ciliar nos brônquios.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Normalmente, o trato respiratório inferior é quase estéril. Qual é o principal mecanismo responsável por essa esterilidade? **24-2**

Doenças microbianas do trato respiratório superior

OBJETIVO DO APRENDIZADO

24-3 Diferenciar faringite, laringite, tonsilite, sinusite e epiglotite.

Como a maioria de nós sabe por experiência própria, o sistema respiratório é o local de muitas infecções comuns. Em breve discutiremos a **faringite**, inflamação das membranas mucosas da garganta, ou a conhecida dor de garganta. Quando a laringe é o sítio de infecção, apresentamos **laringite**, que afeta a nossa capacidade de falar. Os micróbios que causam a faringite também podem causar a inflamação das tonsilas, ou **tonsilite**.

Os seios nasais são cavidades em certos ossos do crânio que se abrem na cavidade nasal. As membranas mucosas dos seios nasais apresentam um revestimento contínuo ao da cavidade nasal. A infecção de um seio que envolve secreção nasal excessiva de muco é chamada de **sinusite**. Se a abertura pela qual o muco deixa o seio se torna bloqueada, a pressão interna pode causar uma forte dor de cabeça. Essas doenças são quase sempre *autolimitadas*, ou seja, a recuperação geralmente ocorre sem intervenção médica.

Provavelmente a doença infecciosa mais ameaçadora do trato respiratório superior seja a **epiglotite**, uma inflamação da epiglote. A epiglote é uma estrutura da cartilagem em forma de aba que impede que o material ingerido entre pela laringe (ver Figura 24.1). A epiglotite é uma doença de desenvolvimento rápido que pode resultar em morte em poucas horas. Ela é causada por patógenos oportunistas, geralmente *Haemophilus influenzae* tipo b. A vacina Hib, embora direcionada principalmente contra a meningite (p. 610), tem reduzido bastante a incidência de epiglotite na população vacinada.

TESTE SEU CONHECIMENTO

Qual das seguintes é a mais provável de estar associada a uma cefaleia: faringite, laringite, sinusite ou epiglotite? **24-3**

Doenças bacterianas do trato respiratório superior

OBJETIVO DO APRENDIZADO

24-4 Listar o agente causador, os sintomas, a prevenção, o tratamento preferencial e os testes de identificação laboratorial para faringite estreptocócica, febre escarlate, difteria, difteria cutânea e otite média.

Patógenos transmissíveis pelo ar fazem seu primeiro contato com as membranas mucosas do corpo quando penetram no trato respiratório superior. Muitas doenças respiratórias ou sistêmicas iniciam infecções nesse local.

Faringite estreptocócica

A **faringite estreptocócica** é uma infecção do trato respiratório superior causada por *estreptococos do grupo A* (*GAS*, de *group A streptococci*). Esse grupo de bactérias gram-positivas é composto unicamente por *Streptococcus pyogenes*, a mesma bactéria responsável por muitas infecções da pele e dos tecidos moles, como impetigo, erisipela e endocardite bacteriana aguda.

A faringite é caracterizada por uma inflamação local e febre (**Figura 24.3**). Com frequência, ocorre tonsilite, e os linfonodos do pescoço tornam-se inchados e sensíveis. Outra complicação frequente é a otite média (ver p. 679).

A patogenicidade dos GAS é acentuada por sua resistência à fagocitose. Também são capazes de produzir enzimas especiais, chamadas de *estreptoquinases*, que lisam coágulos de fibrina, e *estreptolisinas*, que são citotóxicas para as células dos tecidos, hemácias e leucócitos protetores.

Antigamente, o diagnóstico da faringite era baseado no cultivo da bactéria a partir de amostras de swabs de garganta. Os resultados eram obtidos em 12 horas ou mais. Contudo, no início da década de 1980, testes rápidos de detecção de antígeno, que podiam detectar GAS diretamente nos swabs de garganta, tornaram-se disponíveis. Os primeiros testes rápidos usavam os métodos de aglutinação indireta por látex (ver Figura 18.7, p. 505). Esses testes têm sido substituídos por **ensaios imunoenzimáticos** (**EIA**, de *enzyme immunoassay*), que são mais sensíveis e mais fáceis de serem interpretados. Hoje, existe uma ampla variedade de testes rápidos disponíveis comercialmente para a avaliação de casos de faringite, o que reflete o fato de milhões de pacientes procurarem tratamento para a doença a cada ano. Na verdade, a maioria dos pacientes apresentando dor de garganta não tem uma infecção estreptocócica. Alguns casos são causados por outras bactérias, mas muitos são causados por vírus – para os quais a antibioticoterapia é ineficaz. Mesmo a presença dos GAS não representa uma indicação conclusiva de que eles sejam os responsáveis pela dor de garganta. Em regiões de ocorrência da febre reumática aguda, recomenda-se o uso de ambos, cultura bacteriana e testes rápidos. Felizmente, os GAS têm permanecido sensíveis à penicilina, embora alguma resistência à eritromicina tenha surgido.

Hoje, a faringite é mais comumente transmissível por secreções respiratórias, mas epidemias de faringite estreptocócica disseminadas por leite não pasteurizado já foram frequentes no passado.

Figura 24.3 Faringite estreptocócica. Observe a inflamação.

P Como a faringite estreptocócica é diagnosticada?

Febre escarlate

Quando a linhagem de *Streptococcus pyogenes* causadora da faringite estreptocócica produz uma *toxina eritrogênica* (associada à vermelhidão), a infecção resultante é chamada de **febre escarlate** (**escarlatina**). Quando a linhagem produz essa toxina, significa que a bactéria foi antes infectada por um bacteriófago lisogênico (ver Figura 13.12, p. 371). Lembre-se de que isso significa que a informação genética de um bacteriófago (vírus bacteriano) foi incorporada ao cromossomo da bactéria, de modo que as características da bactéria foram alteradas. A toxina provoca uma erupção cutânea de coloração avermelhada, que provavelmente consiste em uma reação de hipersensibilidade cutânea à circulação da toxina, e também uma febre alta. A língua adquire uma aparência manchada, semelhante a um morango, e, em seguida, à medida que ela perde sua membrana superior, torna-se muito vermelha e aumentada. Classicamente, considera-se que a febre escarlate esteja associada à faringite estreptocócica, mas ela também pode acompanhar uma infecção estreptocócica cutânea.

Com o passar do tempo, a incidência de febre escarlate tem variado em gravidade e frequência. Hoje, ela é uma doença relativamente branda e rara.

Difteria

Outra infecção bacteriana do sistema respiratório superior é a **difteria**. Até 1935, ela foi a principal causa de mortes em crianças nos Estados Unidos. A doença se inicia com dor de garganta e febre, seguidas de indisposição e edema do pescoço. O microrganismo responsável é o *Corynebacterium diphtheriae*, um bastonete gram-positivo não formador de esporos. Sua morfologia é pleomórfica, frequentemente claviforme, e ele não se cora de forma homogênea (**Figura 24.4**).

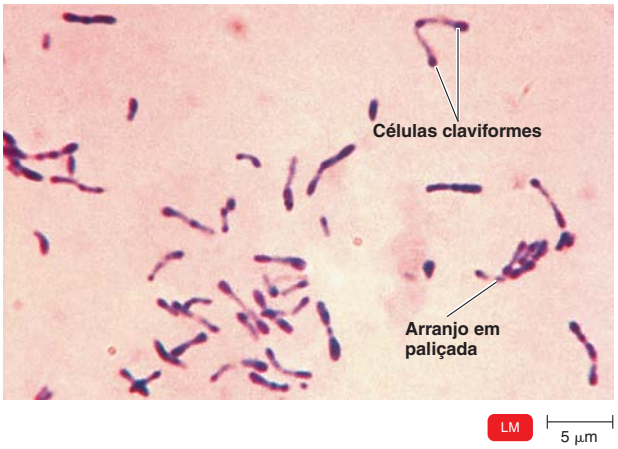


Figura 24.4 *Corynebacterium diphtheriae*, a causa da difteria. Esta coloração de Gram mostra a morfologia claviforme da bactéria; observa-se que as células em divisão geralmente se dobram em conjunto para formar figuras em forma de V e Y. Observe também o arranjo em paliçada lado a lado.

P As corinebactérias são gram-positivas ou gram-negativas?

A **vacina DTaP** (de *diphtheria*, *tetanus*, *pertussis*) faz parte do programa normal de imunização infantil nos Estados Unidos e protege contra a difteria, o tétano e a coqueluche. A letra D no nome representa o toxoide da difteria, uma toxina inativada que estimula a produção de anticorpos pelo corpo contra a toxina diftérica. Obtenha mais informações sobre essa vacina no quadro **Panorama** sobre a coqueluche, nas páginas 682 a 683.

C. diphtheriae adaptou-se à população imunizada em geral, e linhagens relativamente não virulentas são encontradas na garganta de muitos portadores assintomáticos. A bactéria está bem adaptada à transmissão pelo ar e é muito resistente ao ressecamento.

Uma membrana acinzentada rígida, que se forma na garganta em resposta à infecção, é característica da difteria (da palavra grega para couro). Ela contém fibrina, tecido morto e células bacterianas que podem bloquear completamente a passagem de ar para os pulmões.

Embora as bactérias não invadam os tecidos, aquelas que foram infectadas por um fago lisogênico podem produzir uma exotoxina potente, que circula na corrente sanguínea e interfere na síntese de proteínas. Historicamente, a difteria foi a primeira doença para a qual uma causa tóxica foi identificada. Somente 0,01 mg dessa toxina altamente virulenta pode ser fatal. Desse modo, para que a terapia antitoxina seja eficaz, ela deve ser administrada antes que a toxina entre nas células dos tecidos. Quando órgãos, como o coração e os rins, são afetados pela toxina, a doença pode ser rapidamente fatal. Em outros casos, os nervos podem ser envolvidos, resultando em paralisia parcial.

Hoje, o número de casos de difteria registrados nos Estados Unidos a cada ano é de cinco ou menos. Em crianças mais novas, a doença ocorre principalmente em grupos que não foram imunizados por razões religiosas ou outras. Quando a difteria era mais comum, contatos repetidos com linhagens toxigênicas reforçavam a imunidade, que, por sua vez, enfraquecia com o tempo. Muitos adultos hoje não têm imunidade, pois a imunização de rotina era menos disponível durante a infância. Algumas pesquisas indicam níveis imunes eficazes em apenas 20% da população adulta. Nos Estados Unidos, quando qualquer trauma em adultos requer o toxoide tetânico, geralmente combina-se esse toxoide ao da difteria (vacina Td).

A difteria também se expressa como **difteria cutânea**. Nessa forma da doença, o *C. diphtheriae* infecta a pele, geralmente em um ferimento ou lesão cutânea similar, e há circulação sistêmica mínima da toxina. Nas infecções cutâneas, as bactérias causam ulcerações de cicatrização lenta que são cobertas por uma membrana acinzentada. A difteria cutânea é muito comum em países tropicais.

No passado, a difteria era disseminada para portadores sadios principalmente pela infecção via gotículas de saliva. Já foram relatados casos respiratórios que surgiram a partir do contato com a difteria cutânea.

O diagnóstico laboratorial por identificação bacteriana é difícil, exigindo meios seletivos e diferenciais. A identificação é complicada pela necessidade de se distinguir entre os isolados produtores de toxina e as linhagens que não são toxigênicas; ambos podem ser encontrados no mesmo paciente.

Mesmo que antibióticos como a penicilina e a eritromicina controlem o crescimento das bactérias, eles não neutralizam a toxina diftérica. Assim, os antibióticos devem ser utilizados apenas em associação com a antitoxina.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Entre a faringite estreptocócica, a febre escarlate e a difteria, duas são doenças causadas geralmente pelo mesmo gênero de bactéria. Quais são elas? **24-4**

Otite média

Uma das complicações mais desconfortáveis do resfriado comum, ou de qualquer infecção do nariz ou da garganta, é a infecção da orelha média, chamada de **otite média**, ou dor de ouvido. Os patógenos causam a formação de pus, que aumenta a pressão contra o tímpano, deixando-o inflamado e dolorido (**Figura 24.5**). A condição é mais frequente na infância, pois a tuba auditiva, que conecta a orelha média à garganta, é pequena e mais horizontal que nos adultos, sendo mais facilmente bloqueada pela infecção (ver Figura 24.1).

Várias bactérias podem causar otite média. O patógeno mais comumente isolado é *S. pneumoniae* (cerca de 35% dos casos). Outras bactérias frequentemente envolvidas são *H. influenzae* (20-30%) não encapsuladas, *Moraxella catarrhalis* (10-15%), *S. pyogenes* (8-10%) e *S. aureus* (1-2%). Em cerca de 3 a 5% dos casos, nenhuma bactéria pode ser detectada. Nessas ocasiões, as infecções virais podem ser as responsáveis. Vírus sinciciais respiratórios (ver p. 695) são os isolados mais comuns.

A otite média afeta 85% das crianças com menos de 3 anos de idade e é a responsável por quase metade das consultas pediátricas – estima-se que ocorram 8 milhões de casos a cada ano nos Estados Unidos. O tratamento sempre presume que a causa seja bacteriana, e estima-se que as infecções de ouvido sejam responsáveis por cerca de um quarto das prescrições de antibióticos. Penicilinas de amplo espectro, como a amoxicilina, geralmente são a primeira opção para as crianças. Hoje, muitos médicos questionam o valor dos antibióticos, por não haver certeza se

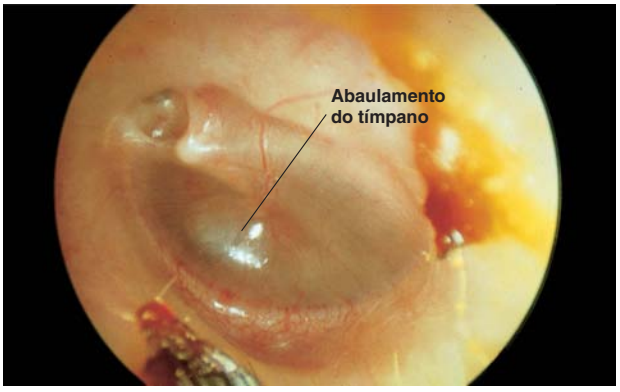


Figura 24.5 **Otite média aguda com abaulamento do tímpano.**

P Qual é a bactéria mais comumente associada às infecções da orelha média?

esses antimicrobianos diminuem o curso da doença. Existe uma vacina conjugada que se destina a prevenir a pneumonia causada por *S. pneumoniae*. A experiência tem mostrado que a vacina apresenta o efeito colateral benéfico de reduzir a incidência de otite média em 6 a 7%. Essa redução pode não parecer grande, mas significa mais de 1 milhão de casos anuais.

Doenças virais do trato respiratório superior

OBJETIVO DO APRENDIZADO

24-5 Listar os agentes causadores e os tratamentos do resfriado comum.

Provavelmente, a doença mais prevalente nos seres humanos, pelo menos entre aqueles que vivem em zonas temperadas, é uma doença viral que afeta o trato respiratório superior – o resfriado comum.

Resfriado comum

Mais de um vírus pode estar envolvido na etiologia do **resfriado comum**. Na verdade, centenas podem estar envolvidos – são conhecidos mais de 200 vírus diferentes, membros de diversas famílias distintas, que causam resfriados. Procedimentos de identificação que requerem isolamento e cultura frequentemente falham na identificação da causa de um resfriado. Contudo, técnicas modernas que utilizam a reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) para a detecção de DNA ou RNA viral tornaram as culturas desnecessárias e frequentemente conseguem detectar vírus de resfriados anteriormente desconhecidos. A maioria dos vírus de resfriados são rinovírus (30-50%); os coronavírus (10-15%) também são importantes. Todavia, 20 a 30% dos vírus que causam resfriados são classificados pelos pesquisadores como desconhecidos.

A nossa tendência é acumular imunidade contra os vírus de resfriados ao longo da vida, o que pode ser um motivo pelo qual as pessoas idosas geralmente têm menos resfriados. A imunidade é baseada na proporção de anticorpos IgA para sorotipos únicos e apresenta uma boa eficácia a curto prazo. Populações isoladas podem desenvolver uma imunidade coletiva e seus resfriados desaparecem até que um novo grupo de vírus seja introduzido.

Os sintomas do resfriado comum nos são familiares. Eles incluem espirros, secreção nasal excessiva e congestão. A infecção pode se disseminar facilmente da garganta para os seios, o trato respiratório inferior e a orelha média, provocando complicações, como laringite e otite média. O resfriado sem complicações geralmente não é acompanhado de febre. Em geral, é de interesse do vírus causador do resfriado que a pessoa afetada não fique muito doente – o hospedeiro precisa se locomover, disseminando o vírus para outras pessoas, sobretudo no muco.

Os rinovírus multiplicam-se muito bem a uma temperatura levemente abaixo da temperatura normal do corpo, como a que pode ser encontrada no trato respiratório superior, que está desprotegido em relação ao ambiente externo. Não se sabe exatamente por que o número de resfriados parece aumentar nas estações mais frias em zonas temperadas. Também não se sabe se o contato mais próximo em ambientes fechados promove a transmissão da epidemia ou se alterações fisiológicas aumentam a suscetibilidade.

Uma única partícula de rinovírus depositada na mucosa nasal geralmente é suficiente para causar um resfriado. Entretanto, existe surpreendentemente pouco consenso de como os vírus que causam o resfriado são transmissíveis para um sítio no nariz. Experimentos com cobaias e o vírus *influenza* demonstraram que os vírus tendem a ser carreados por gotículas de vapores de água dispersas pelo ar. No ar seco (baixa umidade), típico de baixas temperaturas, as gotículas são menores e permanecem no ar por mais tempo, facilitando a transmissão de pessoa a pessoa. Ao mesmo tempo, o ar mais frio desacelera os cílios do elevador ciliar, permitindo que as partículas virais inaladas se disseminem no trato respiratório superior.

Pesquisas demonstraram que durante os três primeiros dias de um resfriado, o muco nasal apresenta uma alta concentração de vírus que se multiplicam nas células nasais. (Se o muco tem coloração esverdeada, ele apresenta muitos leucócitos que, por sua vez, têm componentes que contêm ferro, direcionados para a destruição dos patógenos.) Os vírus no muco permanecem viáveis por pelo menos várias horas em superfícies tocadas por dedos contaminados. A sabedoria convencional é de que os vírus são provavelmente transmissíveis pelo contato das mãos com as narinas e os olhos (os ductos lacrimais comunicam-se com o nariz). A transmissão também ocorre quando os vírus que causam resfriados, presentes em gotículas de ar oriundas de tosse e espirros, depositam-se em tecidos suscetíveis do nariz e dos olhos.

Como os resfriados são causados por vírus, os antibióticos não têm utilidade no tratamento. Os sintomas podem ser aliviados por antitussígenos e anti-histamínicos, porém esses medicamentos não aceleram a recuperação. O adágio médico ainda é verdadeiro: um resfriado não tratado vai seguir seu curso normal para a recuperação em uma semana, ao passo que, com tratamento, levará 7 dias.

As doenças que afetam o trato respiratório superior estão resumidas em Doenças em foco 24.1.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais vírus, rinovírus ou coronavírus, causam cerca da metade dos casos de resfriado comum? **24-5**

DOENÇAS EM FOCO 24.1

Doenças microbianas do trato respiratório superior

O diagnóstico diferencial para as seguintes doenças, em geral, tem como base os sintomas clínicos, e swabs de garganta podem ser utilizados para a cultura bacteriana. Por exemplo, um paciente apresenta-se com quadro febril e garganta vermelha e dolorida. Mais tarde, uma membrana acinzentada aparece na garganta. Bacilos gram-positivos foram cultivados a partir da membrana. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.

Membrana acinzentada na garganta é uma característica desta doença.

Doença	Patógeno	Sintomas	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS			
Epiglotite	*Haemophilus influenzae*	Inflamação da epiglote	Antibióticos; manutenção das vias aéreas Prevenção: vacina Hib
Faringite estreptocócica	*Streptococcus*, principalmente *Streptococcus pyogenes*	Membranas mucosas da garganta inflamadas	Penicilina
Febre escarlate/ escarlatina	Linhagens de *Streptococcus pyogenes* produtoras de toxina eritrogênica	Exotoxina estreptocócica causa vermelhidão na pele e na língua e descamação da pele afetada	Penicilina
Difteria	*Corynebacterium diphtheriae*	Uma membrana acinzentada forma-se na garganta; a forma cutânea também é observada	Penicilina e antitoxina Prevenção: vacina DTaP
Otite média	Muitos agentes, principalmente *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneunomiae* e *Haemophilus influenzae*	O acúmulo de pus na orelha média provoca uma pressão dolorosa no tímpano	Antibióticos de amplo espectro Prevenção: vacina pneumocócica
DOENÇA VIRAL			
Resfriado comum	Rinovírus, coronavírus	Sintomas familiares de tosse, espirros e coriza	Suporte

Doenças microbianas do trato respiratório inferior

O trato respiratório inferior pode ser infectado por muitas das bactérias e vírus que infectam o trato respiratório superior. À medida que os brônquios se tornam envolvidos, a **bronquite** ou **bronquiolite** desenvolve-se (ver Figura 24.2). Uma complicação grave da bronquite é a **pneumonia**, em que os alvéolos pulmonares estão envolvidos.

Doenças bacterianas do trato respiratório inferior

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

24-6 Listar os agentes causadores, os sintomas, a prevenção, o tratamento preferencial e os testes de identificação laboratorial para a coqueluche e a tuberculose.

24-7 Comparar e contrastar as sete pneumonias bacterianas discutidas neste capítulo.

24-8 Listar a etiologia, o modo de transmissão e os sintomas da melioidose.

As doenças bacterianas do trato respiratório inferior incluem a tuberculose e muitos tipos de pneumonia causados por bactérias. As doenças menos conhecidas, como a psitacose e a febre Q, também estão inclusas nessa categoria.

Coqueluche (tosse comprida)

A infecção pela bactéria *Bordetella pertussis* resulta na **coqueluche**, ou **tosse comprida**. A bactéria *B. pertussis* é um pequeno cocobacilo gram-negativo e aeróbio obrigatório. As linhagens virulentas possuem uma cápsula. As bactérias fixam-se especificamente às células ciliadas da traqueia, impedindo, inicialmente, a sua ação ciliar e, em seguida, destruindo progressivamente as células (**Figura 24.6**). Isso impede o movimento do muco pelo sistema do elevador ciliar. *B. pertussis* produz diversas toxinas. A *citotoxina traqueal*, porção da parede celular da bactéria, é res-

PANORAMA

Coqueluche

Após décadas em declínio, os casos de coqueluche entraram novamente em ascensão na década de 1990, atingindo um pico máximo de mais de 48 mil casos em uma epidemia nos Estados Unidos, em 2012. Por quê?

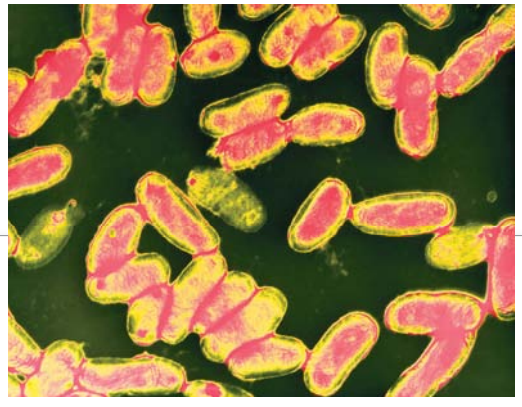
O triunfo da saúde pública no desenvolvimento das vacinas contra a coqueluche

Antes do surgimento das vacinas, quase todas as crianças nos Estados Unidos contraíam coqueluche, com a ocorrência de centenas de milhares de infecções a cada ano. Cerca de 6 mil pessoas morriam por ano, principalmente crianças com menos de 5 anos de idade. Os sobreviventes apresentavam imunidade vitalícia.

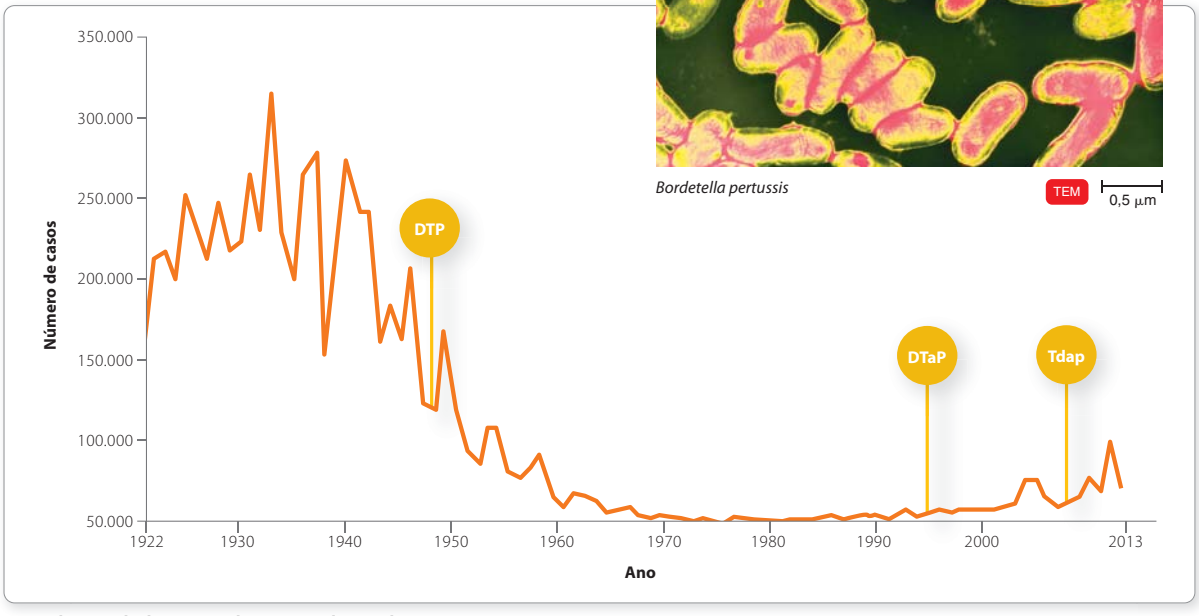
O desejo por uma vacina mais segura

O componente pertússis da vacina DTP consistia originalmente em uma célula bacteriana inteira morta pelo calor. A DTP era muito efetiva e induzia uma excelente imunidade de longa duração. Contudo, a produção de qualquer vacina de célula inteira apresenta o risco de erros durante o processo de inativação das bactérias. Um lote de vacina contendo bactérias vivas pode causar infecções, em vez da resposta imune desejada, sem manifestação da doença.

Esses receios, juntamente com evidências de que a vacina DTP levou ao desenvolvimento de condições neurológicas em algumas crianças, levaram os profissionais de saúde dos Estados Unidos a buscarem uma vacina mais segura para a coqueluche. Em 1997, a DTP foi completamente retirada de uso nos Estados Unidos, sendo substituída pela vacina difteria, tétano e pertússis acelular (DTaP, de *diphtheria*, *tetanus*, *acellular pertussis*). Como o nome implica, DTaP é uma vacina *acelular*. Como não contém células bacterianas inteiras, ela é considerada segura. As crianças recebem a vacina DTaP em imunizações de rotina.



Bordetella pertussis TEM 0,5 µm



Casos de coqueluche registrados nos Estados Unidos: 1922 a 2013. *Fonte*: CDC.

Novas vacinações de reforço combatem a reemergência da coqueluche

Rastreando incidências e buscando respostas

Após a introdução da DTaP, os profissionais de saúde começaram a reportar casos de coqueluche aos departamentos de saúde locais, estatísticas que alimentaram relatórios nacionais emitidos pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Os epidemiologistas observaram a tendência de aumento nos casos de coqueluche e começaram a estudar as possíveis causas, incluindo as seguintes:

- Pode ter ocorrido uma falha na imunidade coletiva. Parte do problema consistiu em um declínio nas taxas de vacinação, que se iniciou na década de 1990, quando alguns pais evitaram ou atrasaram a imunização de seus filhos devido a receios equivocados relacionados à ligação entre o autismo e as vacinas infantis. Contudo, décadas de pesquisas não foram capazes de encontrar uma relação entre autismo e imunização.
- A bactéria *Bordetella pertussis* pode ter sofrido uma mutação que de alguma forma tornou a vacina menos efetiva.
- A nova formulação da vacina DTaP pode ter sido menos efetiva do que a formulação antiga da DTP.
- Testes diagnósticos mais aprimorados, como a reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*), podem ter favorecido os registros de casos de coqueluche sem um aumento correspondente de casos reais na população.

O declínio rápido da imunidade da DTaP é descoberto

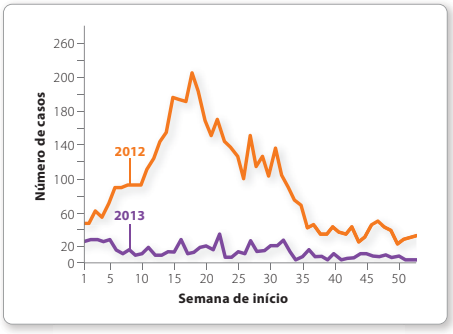
Durante o surto de 2012, os pesquisadores descobriram que um número significativo de pessoas com idades entre 13 a 14 anos contraíram a doença. Esses adolescentes foram submetidos a altas taxas de vacinação na infância, mas alguns anos já haviam se passado após a última das cinco doses da DTaP ter sido administrada. Esse grupo também fazia parte da primeira geração que recebeu apenas a vacina acelular. Os pesquisadores começaram a suspeitar de um declínio rápido na imunidade conferida pela DTaP. Mais pesquisas conduzidas pelo Centro de Estudos de Vacinas Kaiser Permanente (Kaiser Permanente Vaccine Study Center) corroboraram a hipótese de que a imunidade de longa duração induzida pela vacina pertússis acelular era inferior ao esperado.

Novas estratégias para o combate da coqueluche

A partir do momento em que os epidemiologistas observaram o enfraquecimento da imunidade entre a população de adolescentes, eles criaram um plano para reduzir a incidência da doença, que incluia as seguintes medidas:

- Um novo reforço da vacina (formulação ligeiramente diferente da DTaP, chamada de Tdap) foi recomendada para adolescentes e adultos.
- Hoje, o CDC recomenda que mulheres grávidas recebam reforços, a fim de oferecer uma proteção adicional para os recém-nascidos.

Cartaz de saúde pública do CDC



Número de casos de coqueluche registrados no Estado de Washington, Estados Unidos, por semana de notificação, 2012 vs. 2013. Fonte: *Weekly Pertussis Update for Washington State,* 5 de outubro de 2013, Departamento de Saúde do Estado de Washington.

- Algumas regiões implementaram uma vacinação adicional de reforço contra a coqueluche, como uma exigência para o comparecimento a escolas públicas.
- Campanhas de saúde governamentais destinadas a pacientes e seus cuidadores desenvolveram uma maior conscientização em relação à epidemia, ao enfraquecimento da imunidade e à necessidade de imunizações futuras.

As novas medidas estão funcionando?

Existem evidências de que o aumento das taxas de reforço está reduzindo a incidência da doença. Em Washington, Estados Unidos, um Estado duramente atingido pela coqueluche, as vacinações aumentaram em 140% em 2012 comparadas ao ano anterior à epidemia. Como o gráfico acima demonstra, em 2013 os casos de coqueluche em Washington retornaram para níveis próximos ao pré-epidêmico.

CONCEITOS-CHAVE

- O rastreamento da incidência da doença e outros estudos de acompanhamento são fundamentais para identificar e abordar os desafios de saúde pública. **(Ver Capítulo 14, "Epidemiologia", pp. 407-412.)**
- As pessoas vacinadas atuam como uma importante barreira à infecção para as pessoas que não são imunes. **(Ver Capítulo14, "Imunidade coletiva", p. 397.)**
- Dependendo, em parte, de como elas são produzidas, as vacinas apresentam diferentes fatores de risco e efeitos. **(Ver Capítulo 18, "Tipos de vacinas e suas características", pp. 495-500.)** Para a coqueluche, a mudança para uma vacina com menos efeitos adversos significou uma imunidade de curta duração.

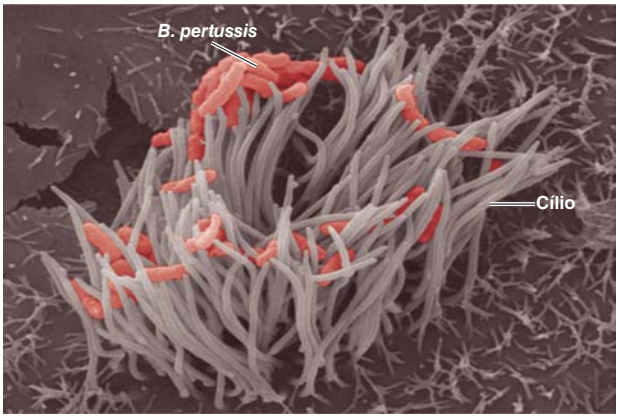


Figura 24.6 Células ciliadas do sistema respiratório infectadas com *Bordetella pertussis*. As células de *B. pertussis* (em cor de laranja) podem ser vistas crescendo sobre os cílios; por fim, elas causarão a perda das células ciliadas.

P Qual é o nome da toxina produzida por *Bordetella pertussis* que causa a perda dos cílios?

ponsável pelos danos às células ciliadas, e a *toxina pertússis* entra na corrente sanguínea e está associada aos sintomas sistêmicos da doença.

Doença que ocorre principalmente na infância, a coqueluche pode ser bastante grave. O estágio inicial, denominado *estágio catarral*, assemelha-se a um resfriado comum. Acessos prolongados de tosse caracterizam o *estágio paroxístico*, ou segundo estágio. (O nome *pertussis* deriva do latim *per* = extensa, e *tussis* = tosse.) Quando a ação ciliar é comprometida, o muco acumula-se, e a pessoa infectada tenta desesperadamente tossir esses acúmulos de muco. A violência da tosse em crianças pequenas pode até resultar em costelas quebradas. A ânsia por ar entre as tosses causa um som uivante, daí o nome vulgar da doença (tosse comprida). Os episódios de tosse ocorrem várias vezes por dia, durante um período de 1 a 6 semanas. O *estágio de convalescença*, ou terceiro estágio, pode durar meses. Uma vez que os lactentes são menos capazes de lidar com o esforço da tosse para manter uma via aérea, ocasionalmente eles sofrem de lesões irreversíveis no cérebro.

O diagnóstico da coqueluche é baseado principalmente nos sinais clínicos e nos sintomas. O patógeno pode ser cultivado a partir de swabs de garganta, coletadas com o auxílio de uma alça fina, que é inserida no nariz e mantida na garganta enquanto o paciente está tossindo. A cultura do patógeno fastidioso requer muitos cuidados. Como alternativa à cultura, o método de PCR também pode ser utilizado para testar a amostra para a presença do patógeno, um procedimento requerido para o diagnóstico da doença em lactentes.

O tratamento da coqueluche com antibióticos, mais comumente eritromicina ou outros macrolídeos, não é efetivo após o início do estágio de tosse paroxístico, porém pode reduzir a transmissão.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O outro nome da coqueluche é tosse comprida. Esse sintoma é causado pelo ataque do patógeno a que tipo de célula? **24-6**

Tuberculose

Na Europa, ao longo dos séculos XVII a XIX, a **tuberculose (TB)** foi responsável por cerca de 20 a 30% de todas as mortes. Isso provavelmente exerceu uma forte pressão seletiva para os genes que protegiam contra a TB nessa população. Contudo, nas últimas décadas, a coinfecção com o vírus HIV tem sido um fator importante no aumento da suscetibilidade à infecção e também na rápida progressão da infecção para a doença ativa. Outros fatores são as crescentes populações de indivíduos suscetíveis em prisões e outras instalações superlotadas, bem como indivíduos idosos ou subnutridos.

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo delgado, aeróbio obrigatório. Os bacilos crescem lentamente (tempo de geração de 20 horas ou mais), muitas vezes formam filamentos e tendem a crescer em aglomerados (**Figura 24.7**). Na superfície de um meio líquido, seu crescimento parece ter a forma de um bolor, o que sugeriu o nome do gênero *Mycobacterium* (*myco* significa fungo).

Outra espécie de micobactéria, a *Mycobacterium bovis*, é um patógeno principalmente do gado. *M. bovis* é a causa da **tuberculose bovina**, que é transmissível aos seres humanos através do leite ou de alimentos contaminados. A tuberculose bovina responde por menos de 1% dos casos de TB nos Estados Unidos. Ela raramente se dissemina entre seres humanos, mas antes do advento da pasteurização para o leite e do desenvolvimento de métodos de controle, como o teste da tuberculina para os reba-

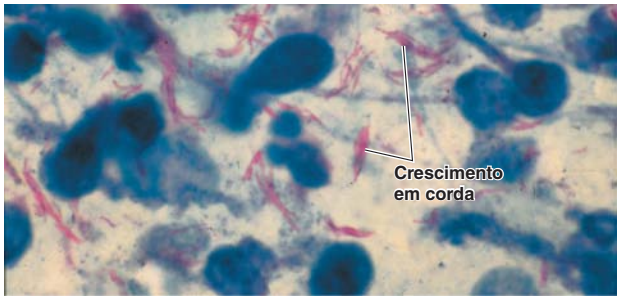


Figura 24.7 *Mycobacterium tuberculosis*. O crescimento filamentoso, semelhante a um crescimento fúngico, corado em vermelho e mostrado aqui em um esfregaço de tecido pulmonar, é responsável pelo nome do microrganismo. Sob outras condições, ele cresce como bacilos delgados individuais. Um componente ceroso da célula, o fator corda, é responsável por este arranjo em forma de cordão. Uma injeção do fator corda causa efeitos patogênicos exatamente como aqueles causados pelos bacilos da tuberculose.

P Qual característica desta bactéria sugere o uso do prefixo *myco-*?

nhos bovinos, essa doença era uma forma frequente de tuberculose em seres humanos. As infecções por *M. bovis* causam uma TB que afeta principalmente os ossos ou o sistema linfático. Antigamente, uma manifestação comum desse tipo de TB era a deformação em forma de corcunda da coluna vertebral.

Outras doenças micobacterianas também afetam as pessoas nos estágios avançados da infecção pelo HIV. A maioria dos isolados pertence a um grupo relacionado de organismos, denominado complexo *M. avium-intracellulare*. Na população em geral, as infecções por esses patógenos são raras.

As micobactérias coradas com carbol-fucsina não podem ser descoradas com ácido ou álcool e, assim, são classificadas como *acidorresistentes* (ver p. 66). Essa característica reflete a composição incomum da parede celular, que contém grandes quantidades de lipídeos. Esses lipídeos também podem ser responsáveis pela resistência da micobactéria a estresses ambientais, como o ressecamento. De fato, essas bactérias podem sobreviver por semanas em escarro seco e são muito resistentes aos antimicrobianos químicos usados como antissépticos e desinfetantes (ver Tabela 7.7, p. 195).

A tuberculose é um exemplo especialmente interessante do balanço ecológico entre hospedeiro e parasito em uma doença infecciosa. Um hospedeiro geralmente não fica ciente dos patógenos da tuberculose que invadem seu corpo e são derrotados, o que ocorre 90% das vezes. Se as defesas imunes falham, contudo, o hospedeiro fica consciente da doença resultante.

Uma trágica demonstração da variação individual em resistência foi o desastre de Lübeck, na Alemanha, em 1926. Devido a um erro, 249 bebês foram inoculados com bactérias virulentas da tuberculose, em vez da vacina com linhagens atenuadas. Embora todos tenham recebido o mesmo inóculo, apenas 76 mortes ocorreram, e os demais bebês não ficaram seriamente doentes.

A TB é mais comumente adquirida pela inalação do bacilo. Somente as partículas muito finas, contendo de 1 a 3 bacilos, alcançam os pulmões, onde geralmente são fagocitadas por um macrófago nos alvéolos (ver Figura 24.2). Os macrófagos de pessoas saudáveis tornam-se ativados pela presença dos bacilos, e, em geral, os destroem. Cerca de três quartos dos casos de TB afetam os pulmões, contudo outros órgãos também podem se tornar infectados.

Patogênese da tuberculose

A patogênese da TB é mostrada na **Figura 24.8**. Um fator importante na patogenicidade das micobactérias provavelmente consiste no fato de que os ácidos micólicos da parede celular estimulam fortemente uma resposta inflamatória no hospedeiro. A figura mostra uma situação na qual as defesas do corpo falham, e a doença progride para um desfecho fatal. Entretanto, pessoas mais saudáveis serão capazes de anular uma potencial infecção por meio dos macrófagos ativados, principalmente se a dose infectante for baixa.

1–2 Se a infecção progredir, o hospedeiro isola os patógenos em uma lesão fechada, chamada de *tubérculo* (que significa protrusão ou saliência), uma característica que dá nome à doença.

3–4 Quando a doença é interrompida neste momento, as lesões cicatrizam lentamente, tornando-se calcificadas. Elas aparecem claramente nos filmes de raios X e são chamadas de *complexos de Ghon*. (A tomografia computadorizada [TC] é mais sensível do que os raios X na detecção das lesões de TB.)

5 Se as defesas do corpo falham nesse estágio, o tubérculo rompe-se e libera bacilos virulentos nas vias aéreas do pulmão e, então, nos sistemas circulatório e linfático.

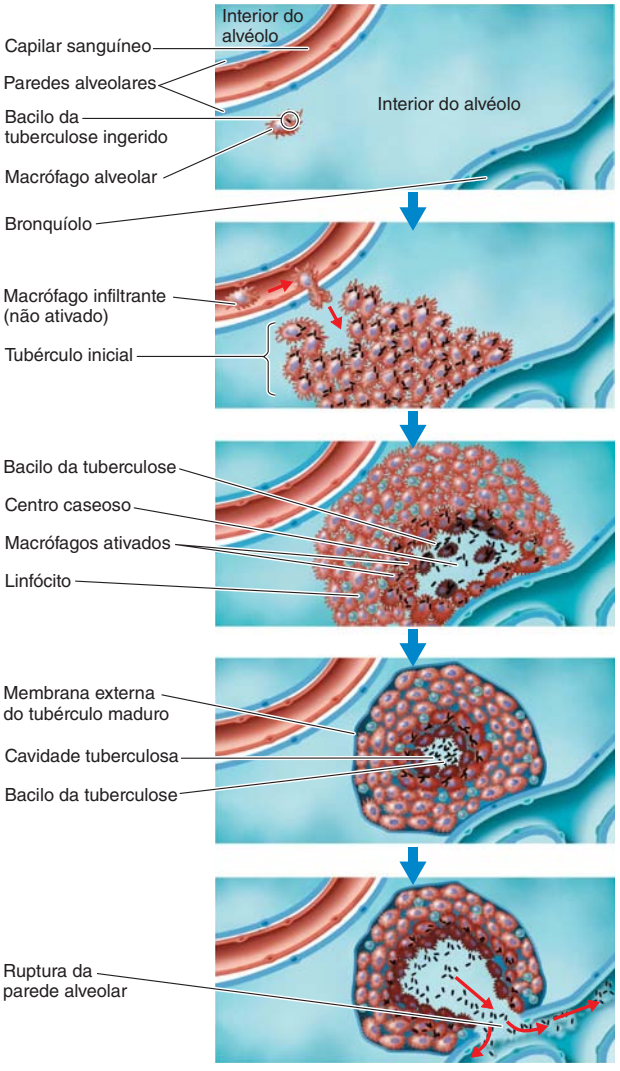
A tosse, o sintoma mais evidente da infecção pulmonar, também dissemina a infecção através de aerossóis contendo bactérias. O escarro pode se tornar sanguinolento à medida que os tecidos são lesionados, e, por fim, os vasos sanguíneos podem se tornar tão erodidos que se rompem, resultando em hemorragia fatal. A infecção disseminada é chamada de *tuberculose miliar* (o nome é derivado dos numerosos tubérculos do tamanho de sementes de milho que se formam nos tecidos infectados). As defesas restantes do corpo são suplantadas, e o paciente apresenta redução de peso e uma perda geral de vigor. Antigamente, a TB era conhecida pelo nome comum *tísica* (fraqueza).

Diagnóstico da tuberculose

As pessoas infectadas com tuberculose respondem com uma imunidade celular contra a bactéria. Essa forma de resposta imune, em vez da imunidade humoral, desenvolve-se porque o patógeno está localizado principalmente dentro de macrófagos. Essa imunidade, que envolve células T sensibilizadas, é a base do **teste cutâneo da tuberculina** (**Figura 24.9**), um teste de triagem para a infecção. Um teste positivo não indica necessariamente doença ativa. Nesse teste, uma proteína purificada derivada da bactéria da TB, obtida por precipitação de culturas em caldo, é injetada cutaneamente. Se a pessoa injetada foi infectada com TB no passado, as células T sensibilizadas reagem com essas proteínas e ocorre uma reação de hipersensibilidade tardia, em cerca de 48 horas. Essa reação se manifesta como endurecimento e vermelhidão da área em torno do local de injeção. Provavelmente, o teste de tuberculina mais preciso é o *teste de Mantoux*, no qual diluições de 0,1 mL de antígeno são injetadas, e a área reativa da pele é medida.

Um teste de tuberculina positivo em crianças muito pequenas é uma indicação provável de um caso ativo de TB. Em pessoas mais velhas, pode indicar somente a hipersensibilidade resultante de uma infecção prévia ou vacinação, e não um caso atualmente ativo. Contudo, é uma indicação de que exames subsequentes são necessários, como um raio X de tórax ou uma TC para a detecção de lesões pulmonares, além de tentativas de isolamento da bactéria.

O passo inicial no diagnóstico laboratorial de casos ativos é um exame microscópico de esfregaço, como o escarro. De acordo com o parecer médico recente, o exame microscópico, rotineiramente utilizado há 125 anos, não é capaz de detectar metade dos casos. A confirmação de um diagnóstico de TB por meio do isolamento da bactéria apresenta dificuldades, uma vez que o patógeno cresce muito lentamente. Uma colônia



1. Os bacilos da tuberculose que alcançam o alvéolo pulmonar são ingeridos pelos macrófagos, porém, frequentemente, alguns sobrevivem. A infecção está presente, contudo não há sintomas da doença.

2. Os bacilos da tuberculose que se multiplicam nos macrófagos provocam uma resposta quimiotática que atrai macrófagos adicionais e outras células de defesa para a área. Essas células formam uma camada circundante ao redor dos bacilos e, por sua vez, um tubérculo inicial. A maioria dos macrófagos circundantes não é bem-sucedida na destruição das bactérias, porém liberam enzimas e citocinas, as quais causam uma lesão pulmonar inflamatória.

3. Após algumas semanas, os sintomas da doença aparecem à medida que muitos dos macrófagos morrem, liberando bacilos da tuberculose e formando um *centro caseoso* no tubérculo. Os bacilos aeróbios da tuberculose não crescem bem nesse local. Contudo, muitos permanecem dormentes (TB latente) e servem como base para uma futura reativação da doença. A doença pode ser interrompida neste estágio e as lesões tornam-se calcificadas.

4. Em alguns indivíduos, os sintomas da doença aparecem à medida que o tubérculo maduro é formado. A doença progride à medida que o centro caseoso aumenta de tamanho, em um processo chamado de *liquefação*. O centro caseoso aumentado forma uma *cavidade tuberculosa* preenchida por ar, na qual os bacilos aeróbios se multiplicam fora dos macrófagos.

5. A liquefação continua até a ruptura do tubérculo, permitindo que os bacilos liberados atinjam um bronquíolo, disseminando-se, assim, por todo o pulmão e, em seguida, para os sistemas circulatório e linfático

Figura 24.8 A patogênese da tuberculose. Esta figura representa a progressão da doença quando as defesas do organismo falham. Na maioria dos indivíduos saudáveis, a infecção é interrompida e a tuberculose fatal não se desenvolve.

P Quase um terço da população mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. O estudo desta figura mostra por que isso não significa que o mesmo terço da população mundial *tenha* tuberculose?

pode levar de 3 a 6 semanas para se formar, com o término de uma série de identificação confiável podendo levar outras 3 a 6 semanas.

Nos últimos anos, alguns progressos têm sido observados no desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos, pelo menos nos países mais desenvolvidos. Os testes sanguíneos QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) e T-SPOT TB (T-Spot) mensuram o IFN-γ de um indivíduo. Eles são os testes preferenciais para utilização em amostras de indivíduos que foram vacinados com a BCG.

Um novo teste de PCR automatizado (Xpert MTB/RIF) pode diagnosticar a TB por meio da detecção do *M. tuberculosis* dentro de 90 minutos. Ao mesmo tempo, ela determina a resistência da bactéria ao principal antibiótico contra a TB, a rifampicina. A PCR pode ser conduzida por profissionais relativamente não especializados, mas possui a desvantagem de apresentar um alto custo.

Evidências indicam que, comparados ao teste cutâneo, estes testes rápidos possuem uma maior especificidade e menos reatividade cruzada em indivíduos vacinados com a BCG (ver discussão a seguir sobre as vacinas contra a TB). Todavia, eles não distinguem infecção latente de infecção ativa. Esses ensaios provavelmente substituirão o teste cutâneo da tuberculina para muitos fins, sobretudo em locais onde a reatividade cruzada com a vacina BCG representa um problema. Se pudessem ser adotados mundialmente nos centros de tratamento para a TB, eles evitariam milhões de mortes relacionadas à doença.

Tratamento da tuberculose

O primeiro antibiótico efetivo no tratamento da TB foi a estreptomicina, introduzida em 1944. A estreptomicina ainda está em uso e todos os fármacos utilizados atualmente foram desenvolvidas há décadas atrás. Mesmo o *regime curto* de tratamento da TB (existem variações no regime, que dependem da sensibilidade do organismo e de outros fatores) requer a adesão do paciente a uma terapia de no mínimo 6 meses. Uma terapia de múltiplos fármacos é necessário para minimizar o surgimento de linhagens resistentes. Essa terapia geralmente inclui quatro fármacos: isoniazida, etambutol, pirazinamida e rifampicina, os quais são considerados fármacos **de primeira linha**. Se a linhagem de *M. tuberculosis* for suscetível a esses fármacos, esse regime pode levar à cura. A probabilidade de desenvolvimento de resistência é acentuada, uma vez que muitos pacientes falham ao seguir fielmente um regime tão prolongado, o qual pode envolver cerca de 130 doses dos fármacos.

Além dos fármacos de primeira linha, existem vários **fármacos de segunda linha** que podem ser utilizados, principalmente quando se desenvolve resistência aos fármacos alternativos. Eles incluem diversos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e o ácido para-aminosalicílico (PAS, de *para-aminosalicylic acid*). Esses fármacos podem ser menos efetivos do que os fármacos de primeira linha, possuir efeitos adversos tóxicos ou podem não estar disponíveis em alguns países.

O tratamento prolongado é necessário, uma vez que o bacilo da tuberculose cresce muito lentamente ou encontra-se apenas dormente (o único fármaco efetivo contra o bacilo dormente é a pirazinamida), e muitos antibióticos são eficazes apenas contra as células em crescimento. Além disso, o bacilo pode permanecer escondido por longos períodos nos macrófagos ou em outros locais que são de difícil alcance para os antibióticos.

Não surpreendentemente, surgiram problemas relacionados a casos de TB causados por linhagens **resistentes a múltiplos fármacos** (**MDR**, de *multi-drug-resistant*). Essas linhagens são definidas como resistentes aos dois fármacos de primeira linha mais efetivos, a isoniazida e a rifampicina. Além disso, também surgiram linhagens que são resistentes aos fármacos de segunda linha considerados mais efetivos, como qualquer fluoroquinolona, e a pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda linha, como os aminoglicosídeos *amicacina* ou *canamicina*, bem como o polipeptídeo *capreomicina*. Esses casos, definidos como de **resistência extensiva a fármacos** (**XDR**, de *extensively drug-resistant*), são praticamente intratáveis e estão emergindo globalmente. Uma consideração adicional é que entre 30 a 90% das pessoas com TB também são HIV positivas, ou seja, apresentam danos complementares ao sistema imune. Em um estudo, todos os pacientes que se mostraram positivos tanto para HIV quanto para tuberculose XDR morreram 3 meses após o diagnóstico.

Obviamente, existe uma necessidade urgente por novos fármacos efetivos para o tratamento da TB, sobretudo para os casos XDR. Em 2012, a bedaquilina foi aprovada para o tratamento da TB MDR em adultos.

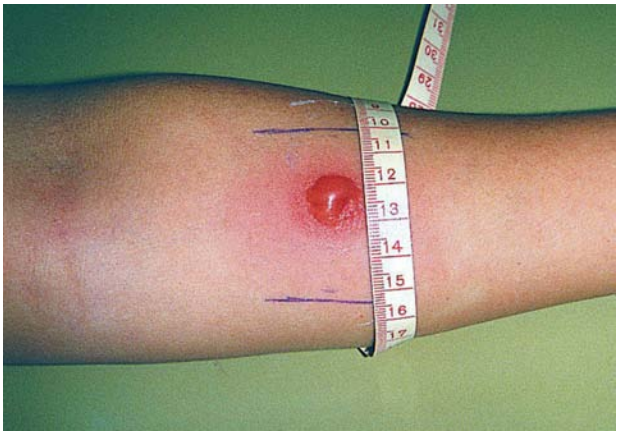


Figura 24.9 Um teste cutâneo de tuberculina positivo em um braço.

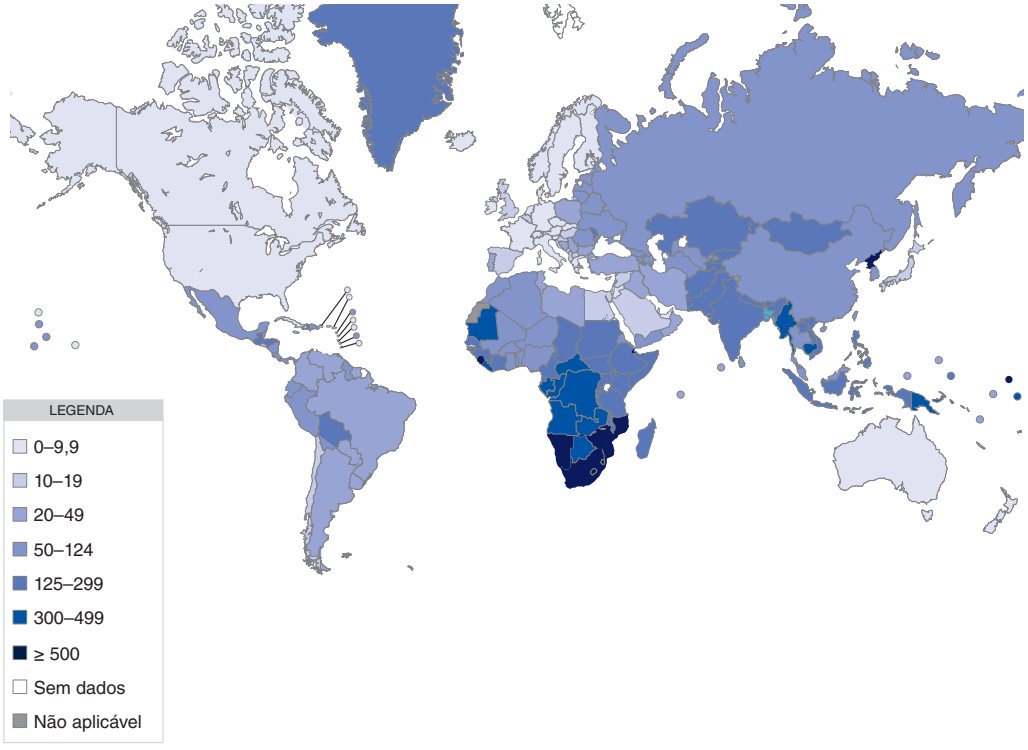
P O que indica um teste cutâneo de tuberculina positivo?

Testes de suscetibilidade a antimicrobianos

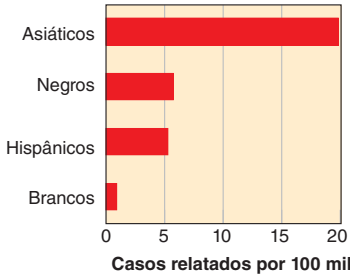
Os métodos atuais, baseados em cultura, para avaliação da suscetibilidade a antimicrobianos, considerados padrão ouro, podem levar de 4 a 8 semanas para a obtenção dos resultados finais. Determinados ensaios desenvolvidos recentemente se aproveitam do fato de que o patógeno cresce mais rapidamente em meios líquidos. Esses ensaios são úteis simultaneamente para o diagnóstico e para a determinação da suscetibilidade a antimicrobianos. O ensaio de observação microscópica de suscetibilidade a antimicrobianos (MODS, de *Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay*) é baseado na observação direta do típico crescimento em corda (ver Figura 24.7) de *M. tuberculosis* em culturas líquidas, requer apenas 6 a 8 dias e tem um custo relativamente baixo. A determinação da suscetibilidade à rifampicina é de cerca de 100% e pode ser considerada um marcador potencial para a resistência a outros antimicrobianos. Lembre-se de que o ensaio diagnóstico Xpert MTB/RIF também testa rapidamente para a resistência à rifampicina. Outro ensaio, o Hain Genotype MTBDRplus, um teste diagnóstico confiável, rápido e que possui um custo relativamente baixo, também pode ser utilizado para a detecção de linhagens resistentes a antimicrobianos. É um ensaio de PCR que pode ser utilizado até mesmo em amostras de escarro. Dentro de 1 ou 2 dias ele consegue detectar *M. tuberculosis* na amostra e também pode mensurar a resistência à rifampicina e à isoniazida.

Vacinas contra tuberculose

A **vacina BCG** é uma cultura viva de *M. bovis* que foi tornada avirulenta por meio de um longo cultivo em meios artificiais. (BCG significa bacilo de Calmette e Guérin, os cientistas franceses que originalmente isolaram a linhagem.) A vacina BCG está disponível desde a década de 1920 e é uma das mais usadas em todo o mundo. Em 1990, foi estimado que 70% das crianças em idade escolar em todo o mundo a receberam. Nos Estados Unidos, contudo, ela é recomendada atualmente apenas para certas crianças em alto risco que apresentam testes cutâneos



(a) Incidência estimada da tuberculose no mundo, por 100 mil habitantes



(b) Casos de tuberculose relatados por 100 mil habitantes entre grupos étnicos norte-americanos, em 2012.

Figura 24.10 Distribuição da tuberculose. **(a)** Tuberculose no mundo. **(b)** Tuberculose nos Estados Unidos. Taxas entre grupos étnicos norte-americanos.

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS), 2014; *MMWR* 62(11): 201-205; 22 de março de 2013.

P Como a tuberculose pode ser eliminada?

negativos. As pessoas que receberam a vacina apresentam uma reação positiva aos testes de tuberculina. Isso sempre foi um argumento contra seu uso disseminado nos Estados Unidos. Outro argumento contra a administração universal da BCG é sua eficácia irregular. A experiência mostra que ela é bastante eficaz quando administrada para crianças pequenas, mas para adolescentes e adultos, algumas vezes, a eficácia aproxima-se do zero. Além disso, descobriu-se que crianças infectadas pelo HIV, o público alvo que mais necessita dessa vacina, frequentemente desenvolverão uma infecção fatal a partir da vacina BCG. Estudos recentes indicam que a exposição a membros do complexo *M. avium-intracellulare*, encontrados com frequência no meio ambiente, pode interferir com a eficácia da vacina BCG – o que pode explicar o porquê da vacina ser mais efetiva na fase inicial da vida, antes de uma ampla exposição a essas micobactérias ambientais. Uma série de novas vacinas está em fase experimental, porém exigirão um grande número de amostras humanas para testes, e vários anos de acompanhamento para avaliação.

Incidência mundial da tuberculose

A tuberculose emergiu como uma pandemia global (**Figura 24.10a**). Estima-se que 9 milhões de pessoas desenvolvam tuberculose ativa a cada ano, e que as infecções resultam em mais

de 2 milhões de mortes anualmente. (Em todo o mundo, a incidência da TB *per capita* está reduzindo em cerca de 1% ao ano. Contudo, a população mundial está crescendo cerca de 2% ao ano – portanto, o número total de novos casos de TB ainda está aumentando.) Provavelmente, um terço da população mundial está infectado. Além disso, HIV e TB são quase inseparáveis, e a TB é a principal causa direta de morte na maior parte da população mundial infectada pelo HIV. A maioria dos casos de TB nos Estados Unidos, geralmente em torno de 10 mil a cada ano, ocorre entre indivíduos estrangeiros que são infectados em seus países de origem (Figura 24.10b).

Pneumonias bacterianas

O termo *pneumonia* se aplica a muitas infecções pulmonares, a maioria das quais causadas por bactérias. A pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* é a mais comum, cerca de dois terços dos casos, sendo, portanto, denominada *pneumonia típica.* As pneumonias causadas por outros microrganismos, os quais podem incluir fungos, protozoários, vírus e outras bactérias, sobretudo micoplasma, são chamadas de *pneumonias atípicas.* Essa distinção está se mostrando cada vez menos precisa na prática.

As pneumonias também são denominadas de acordo com a parte do trato respiratório inferior que elas afetam. Por exemplo, se os lobos do pulmão forem afetados, ela é denominada *pneumonia lobar*; pneumonias causadas por *S. pneumoniae* geralmente são desse tipo. A *broncopneumonia* indica que os alvéolos dos pulmões adjacentes aos brônquios estão infectados. A *pleurisia* frequentemente é uma complicação de várias pneumonias, na qual as membranas pleurais tornam-se dolorosamente inflamadas. (Ver Doenças em foco 24.2).

Pneumonia pneumocócica

A pneumonia causada por *S. pneumoniae* é chamada de **pneumonia pneumocócica**. *S. pneumoniae* é uma bactéria ovoide gram-positiva (**Figura 24.11**). Esse micróbio também é uma causa comum de otite média, meningite e sepse. Os pares de células são circundados por uma cápsula densa, que torna o patógeno resistente à fagocitose. Essas cápsulas também são a base da diferenciação sorológica dos pneumococos em pelo menos 90 sorotipos. A maioria das infecções humanas é causada por apenas 23 variantes e estas são a base das vacinas atuais. Antes que a antibioticoterapia se tornasse disponível, antissoros dirigidos contra esses antígenos capsulares foram usados para o tratamento da doença.

A pneumonia pneumocócica envolve ambos os brônquios e os alvéolos (ver Figura 24.2). Os sintomas incluem febre alta, dificuldade de respirar e dor torácica. (Em geral, as pneumonias atípicas têm um início mais lento e apresentam menos febre e dor torácica.) Os pulmões têm um aspecto avermelhado, pois os vasos sanguíneos estão dilatados. Em resposta à infecção, os alvéolos enchem-se com algumas hemácias, neutrófilos (ver Tabela 16.1, p. 447) e fluido dos tecidos circundantes. O escarro frequentemente tem cor de ferrugem, devido ao sangue proveniente dos pulmões, vindo com a tosse. Os pneumococos podem

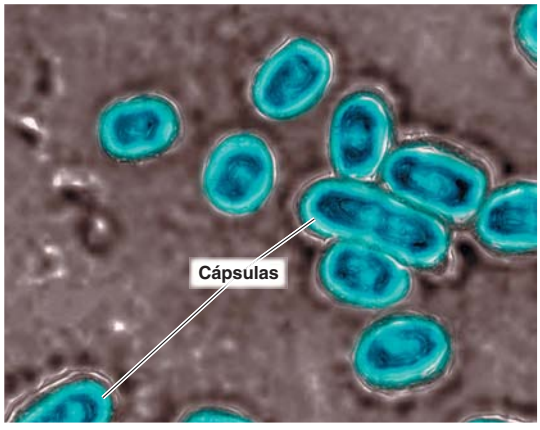


Figura 24.11 *Streptococcus pneumoniae*, a causa da pneumonia pneumocócica. Alguns dos cocos mostrados na foto estão sofrendo divisão e aparecem como células ovais estendidas. A cápsula proeminente refrata a luz e aparece como um contorno brilhante.

P Qual componente da célula é o principal antígeno?

invadir a corrente sanguínea, a cavidade pleural que circunda o pulmão e, ocasionalmente, as meninges. Nenhuma toxina bacteriana foi relacionada claramente à patogenicidade.

Um diagnóstico presuntivo pode ser feito por meio do isolamento do pneumococo a partir de amostras de garganta, escarro e outros fluidos. Os pneumococos podem ser diferenciados de outros estreptococos α-hemolíticos observando-se a inibição do crescimento próximo a um disco de optoquina (cloridrato de etil-hidrocupreína) ou realizando-se um teste de solubilidade em bile. Um novo teste que detecta um antígeno específico de *S. pneumoniae* na urina pode ser realizado dentro do consultório médico e, com 93% de acurácia, pode realizar um diagnóstico em 15 minutos.

Existem muitos portadores saudáveis de pneumococos. A virulência das bactérias parece ser baseada principalmente na resistência do portador, que pode ser reduzida pelo estresse. Muitas doenças de adultos mais idosos terminam em pneumonia pneumocócica.

Uma recidiva de pneumonia pneumocócica não é incomum, mas os tipos sorológicos geralmente são diferentes. Antes da quimioterapia se tornar disponível, a taxa de mortalidade era superior a 25%. Hoje, essa taxa foi reduzida para menos de 1% em pacientes mais jovens, tratados precocemente no curso de sua doença. Para pacientes mais idosos internados em hospitais, a mortalidade pode se aproximar de 20%.

A resistência à penicilina tem sido um problema crescente, e diversos outros antimicrobianos, principalmente macrolídeos e fluoroquinolonas, estão sendo utilizados, em vez da penicilina.

Uma vacina pneumocócica conjugada foi introduzida recentemente e tem sido efetiva na prevenção da infecção pelos sete sorotipos que ela contém. Ela também apresentou um efeito coletivo indireto, mostrado pela redução de outras doenças, como a otite média, atribuída aos pneumococos.

Figura 24.12 Colônias de *Mycoplasma pneumoniae*, a causa da pneumonia por micoplasma.

P Estas colônias poderiam ser vistas sem aumento?

Pneumonia por *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae é um cocobacilo gram-negativo, e uma coloração de Gram do escarro é capaz de diferenciar este tipo de pneumonia da pneumonia pneumocócica. Pacientes em condições como alcoolismo, desnutrição, câncer ou diabetes são especialmente suscetíveis. Na identificação diagnóstica do patógeno é utilizado um meio especial que determina a necessidade dos fatores X e V (ver p. 301). As cefalosporinas de segunda geração são resistentes às β-lactamases produzidas por muitas linhagens de *H. influenzae* e, portanto, são geralmente os antimicrobianos de escolha.

Pneumonia por micoplasma

Os micoplasmas, que não possuem paredes celulares, não crescem sob as condições normalmente usadas na recuperação da maioria dos patógenos bacterianos. Devido a essa característica, as pneumonias causadas por micoplasma frequentemente são confundidas com pneumonias virais.

A bactéria *Mycoplasma pneumoniae* é o agente causador da **pneumonia por micoplasma**. Esse tipo de pneumonia foi inicialmente descoberto quando essas infecções atípicas responderam às tetraciclinas, indicando que o patógeno não era viral. A pneumonia por micoplasma é um tipo comum de pneumonia em jovens adultos e crianças. Ela pode ser responsável por cerca de 20% das pneumonias, embora não seja uma doença notificável. Os sintomas, que persistem por três semanas ou mais, incluem febre baixa, tosse e cefaleia. Ocasionalmente, eles são graves o suficiente para conduzir à hospitalização. Outras designações para a doença são *pneumonia atípica primária* (i. e., a pneumonia mais comum não causada por pneumococos) e *pneumonia ambulante.*

Quando isolados de amostras de garganta e de escarro crescem em um meio contendo soro equino e extrato de levedura, alguns formam colônias distintas com aspecto de "ovo frito" (**Figura 24.12**). As colônias são tão pequenas que devem ser observadas através de ampliação. Os micoplasmas apresentam aspecto altamente variado, pois não possuem paredes celulares (ver Figura 11.24, p. 311).

O diagnóstico baseado na recuperação dos patógenos pode não ser útil no tratamento, pois podem ser necessárias até três semanas ou mais para que os organismos de crescimento lento se desenvolvam. Contudo, os testes diagnósticos têm sido altamente aperfeiçoados nos últimos anos. Eles incluem a reação em cadeia da polimerase (PCR, de *polymerase chain reaction*) e testes sorológicos que detectam anticorpos IgM contra *M. pneumoniae*.

O tratamento com antibióticos, como as tetraciclinas, normalmente induz o desaparecimento dos sintomas, porém não elimina as bactérias, as quais são carreadas pelos pacientes por muitas semanas.

Legionelose

A **legionelose**, ou **doença do legionário**, recebeu atenção pública pela primeira vez em 1976, quando uma série de mortes ocorreu entre membros da Legião Americana que haviam participado de uma reunião na Filadélfia. Uma vez que nenhuma causa bacteriana óbvia foi encontrada, as mortes foram atribuídas a uma pneumonia viral. A investigação cuidadosa, principalmente por meio de técnicas direcionadas para a localização de uma riquétsia suspeita, por fim, identificou uma bactéria previamente desconhecida, um bastonete aeróbio gram-negativo, atualmente conhecido como *Legionella pneumophila*, capaz de se replicar dentro de macrófagos. Mais de 44 espécies de *Legionella* foram identificadas até o momento; nem todas causam doenças.

A doença é caracterizada por uma febre alta de 40,5°C, tosse e sintomas gerais de pneumonia. Não parece haver transmissão interpessoal. Estudos recentes mostraram que a bactéria pode ser facilmente isolada de fontes de água naturais. Além disso, os micróbios podem crescer na água das torres de resfriamento de ar-condicionado, o que pode significar que algumas epidemias em hotéis, distritos comerciais urbanos e hospitais tenham sido causadas pela transmissão pelo ar. Surtos recentes foram rastreados até banheiras de hidromassagem, umidificadores, chuveiros, fontes decorativas e até mesmo terra para cultivo.

O organismo também foi encontrado habitando os encanamentos de água de muitos hospitais. A maioria dos hospitais mantém a temperatura das tubulações de água quente relativamente baixa (43-55 °C) como medida de segurança e, nas partes mais frias do sistema, isso mantém inadvertidamente uma boa temperatura de crescimento para a *Legionella*. Essa bactéria é consideravelmente mais resistente ao cloro que a maioria das outras bactérias e pode sobreviver por longos períodos em água com baixo nível de cloração. Evidências indicam que a *Legionella* existe principalmente em biofilmes, que são altamente protetores. As bactérias, com frequência, são ingeridas por amebas transmissíveis pela água, quando presentes, mas continuam a proliferar e podem até mesmo sobreviver dentro de amebas encistadas. O método mais bem-sucedido de desinfecção da água em hospitais que precisam controlar a contaminação por *Legionella,* tem sido a instalação de sistemas de ionização por cobreprata.

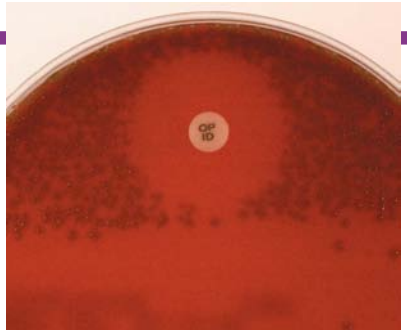
A doença parece ter sido sempre muito comum, quando não era diagnosticada. Mais de mil casos são relatados a cada ano, mas a incidência real é estimada em mais de 25 mil casos

DOENÇAS EM FOCO 24.2

Pneumonias bacterianas comuns

A pneumonia é a principal causa de adoecimento e morte entre crianças em todo o mundo e a sétima causa de morte nos Estados Unidos. A pneumonia pode ser causada por uma variedade de vírus, bactérias e fungos. Para se confirmar que uma bactéria está causando uma pneumonia, ela é isolada em culturas de sangue ou, em alguns casos, de aspirados pulmorares.

Um homem de 27 anos, com histórico de asma, foi hospitalizado com um histórico de 4 dias de tosse progressiva e 2 dias com picos de febre. Cocos gram-positivos aos pares foram isolados em cultura a partir de uma amostra de sangue. Utilize a tabela para identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.



Um teste de inibição da optoquina da bactéria cultivada em ágar-sangue.

Doença	Patógeno	Sintomas	Reservatório	Diagnóstico	Tratamento
Pneumonia pneumocócica	*Streptococcus pneumoniae*	Os alvéolos infectados dos pulmões se enchem de fluidos; interferência com o aporte de oxigênio	Seres humanos	Teste de inibição da optoquina positivo ou teste de solubilidade em bile; tipagem sorológica da bactéria	Fluoroquinolonas Prevenção: vacina pneumocócica.
Pneumonia por Haemophilus influenzae	*Haemophilus influenzae*	Os sintomas são semelhantes aos da pneumonia pneumocócica	Seres humanos	Isolamento; meio para requerimentos nutricionais especiais	Cefalosporinas
Pneumonia por micoplasma	*Mycoplasma pneumoniae*	Sintomas respiratórios leves, porém persistentes; febre baixa, tosse e cefaleia	Seres humanos	PCR e testes sorológicos	Tetraciclinas
Legionelose	*Legionella pneumophila*	Pneumonia potencialmente fatal	Água	Cultivo em meio seletivo, sonda de DNA	Eritromicina
Psitacose (ornitose)	*Chlamydophila psittaci*	Os sintomas, se existirem, são febre, cefaleia e calafrios	Aves	Crescimento bacteriano em ovos embrionados ou cultivo celular	Tetraciclinas
Pneumonia por clamídia	*Chlamydophila pneumoniae*	Doença respiratória leve; semelhante à pneumonia por micoplasma	Seres humanos	Testes sorológicos	Tetraciclinas
Febre Q	*Coxiella burnetti*	Doença respiratória leve com duração de 1 a 2 semanas; complicações ocasionais, como a endocardite, podem ocorrer	Grandes mamíferos; pode ser transmissível através do leite não pasteurizado	Crescimento em cultivo celular	Doxiciclina e cloroquina

por ano. Homens com idade superior a 50 anos de idade são mais propensos a contrair legionelose, sobretudo fumantes pesados, alcoólatras ou pessoas cronicamente doentes (ver quadro Foco clínico, p. 694.)

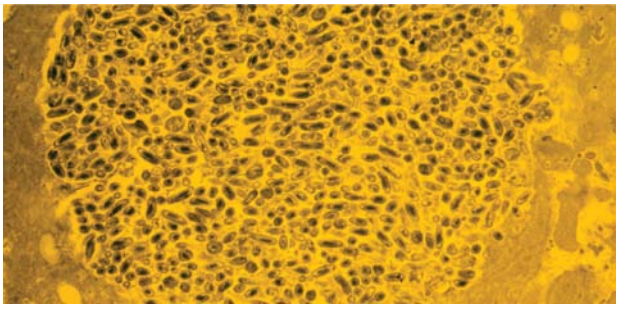
L. pneumophila também é a responsável pela **febre de Pontiac,** que, essencialmente, é outra forma de legionelose. Seus sintomas incluem febre, dores musculares e geralmente tosse. A condição é leve e autolimitada. Durante surtos de legionelose, pode haver ocorrência de ambas as formas.

O melhor método diagnóstico consiste na cultura em um meio seletivo contendo extrato de levedura e carvão. O exame de amostras respiratórias pode ser feito por métodos de anticorpo fluorescente, e um teste com sonda de DNA também está disponível. A eritromicina e outros antibióticos macrolídeos, como a azitromicina, são os antimicrobianos de escolha para o tratamento.

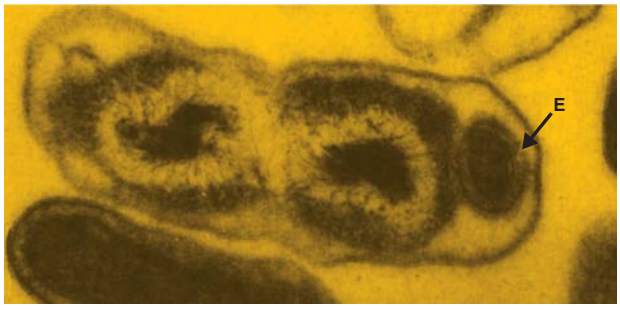
Psitacose (ornitose)

O termo **psitacose** é derivado da associação da doença com aves psitacídeas, como periquitos e outros papagaios. Descobriu-se, posteriormente, que a doença também pode ser contraída de muitas outras aves, como pombos, galinhas, patos e perus. Assim, o termo mais geral, **ornitose**, entrou em uso.

O agente causador é *Chlamydophila psittaci*, uma bactéria gram-negativa, intracelular obrigatória. A taxonomia desse microrganismo foi recentemente revisada. O nome do gênero



(a) Massas de *Coxiella burnetii* crescendo em uma célula placentária. MET 2 μm



(b) Esta célula acabou de se dividir; observe o corpo semelhante a um endósporo (E), o qual provavelmente é responsável pela resistência relativa do organismo. MET 0,5 μm

Figura 24.13 ***Coxiella burnetti*, o agente causador da febre Q.**

P Quais os dois métodos de transmissão da febre Q?

foi alterado de *Chlamydia* para *Chlamydophila*. Essa modificação taxonômica também foi realizada com *C. pneumoniae* (ver discussão sobre pneumonia por clamídia a seguir). Continuaremos a utilizar os termos genéricos *clamidial* e *clamídia*. Uma das diferenças entre as clamídias e as riquétsias, que também são bactérias intracelulares obrigatórias, é que as clamídias formam pequenos **corpos elementares** como parte de seu ciclo de vida (ver Figura 11.15, p. 305). Ao contrário da maioria das riquétsias, os corpos elementares são resistentes ao estresse ambiental; assim, podem ser transmissíveis pelo ar e não requerem uma mordedura para transferir o agente infeccioso diretamente de um hospedeiro para outro.

A psitacose é uma forma de pneumonia que, em geral, provoca febre, tosse, cefaleia e calafrios. Infecções subclínicas são muito comuns, e o estresse parece aumentar a suscetibilidade à doença. Desorientação ou mesmo delírio, em alguns casos, indicam que o sistema nervoso pode estar envolvido.

A doença raramente é transmissível de um ser humano para outro, mas normalmente é disseminada pelo contato com fezes e outras secreções de aves. Um dos modos de transmissão mais comuns consiste na inalação de partículas secas de fezes. As aves em si geralmente têm diarreia, penas arrepiadas, doença respiratória e um aspecto geralmente letárgico. Normalmente (mas nem sempre) os periquitos e outros psitacídeos vendidos comercialmente estão livres da doença. Muitas aves transportam o patógeno em seu baço sem sintomas, adoecendo somente quando estressadas. Os funcionários de lojas de animais e pessoas envolvidas na criação de perus apresentam um maior risco de contrair a doença.

O diagnóstico é feito por meio do isolamento da bactéria em ovos embrionados ou em cultura de células. Testes sorológicos podem, então, ser usados para identificar o organismo isolado. Não existe uma vacina disponível, contudo as tetraciclinas são antibióticos efetivos para o tratamento de seres humanos e animais. A imunidade efetiva não resulta da recuperação, mesmo quando altos títulos de anticorpo estão presentes no soro.

A cada ano, menos de 100 casos e poucas mortes são relatados nos Estados Unidos. O principal risco é o diagnóstico tardio. Antes da antibioticoterapia se tornar disponível, a taxa de mortalidade era de cerca de 15 a 20%.

Pneumonia por clamídia

Descobriu-se que surtos de uma doença respiratória em populações de estudantes universitários haviam sido causados por um organismo clamidial. Originalmente, o patógeno era considerado uma linhagem de *C. psittaci*, mas atualmente recebe o nome de *Chlamydophila pneumoniae* e a doença é conhecida como **pneumonia por clamídia**. Clinicamente, ela é semelhante à pneumonia por micoplasma. (Também existe uma forte evidência da associação entre *C. pneumoniae* e aterosclerose, a deposição de gorduras que obstrui artérias.)

A doença aparentemente é transmissível de uma pessoa para outra, provavelmente pela via respiratória. Quase metade da população dos Estados Unidos tem anticorpos contra o organismo, uma indicação de que essa é uma doença comum. Vários testes sorológicos são úteis no diagnóstico, porém os resultados são complicados por variações antigênicas. O antibiótico mais efetivo é a tetraciclina.

Febre Q

Na Austrália, na metade da década de 1930, surgiu uma pneumonia nunca antes relatada, semelhante à gripe. Na ausência de uma causa óbvia, a doença foi chamada de **febre Q** (Q, de *query*, [indagação]), ou "febre X." O agente causador foi subsequentemente identificado com a bactéria parasito intracelular obrigatória, *Coxiella burnetii* (**Figura 24.13a**). Normalmente, ela é classificada como um membro das gamaproteobactérias. Junto com outras bactérias deste grupo (como as do gênero *Franciscella* e

Caso clínico

Quando os sintomas da família pioraram, Caille marcou uma consulta com o Dr. Cantwell, o médico da família. Devido aos sintomas respiratórios da família, o Dr. Cantwell solicita um raio X do tórax, que confirma a pneumonia lobar em Caille, Art e Steven. No consultório médico, as crianças contam para o Dr. Cantwell sobre Bitsy e sobre o quanto elas sentem falta de sua calopsita de estimação. O Dr. Cantwell, reconhecendo que calopsitas são aves psitacídeas, coleta uma amostra de sangue para teste de anticorpos, prescreve tetraciclina e pede a todos que retornem dentro de um mês para a coleta de amostras de soro convalescente.

Por que o Dr. Cantwell deseja testar os soros?

Legionella), ela tem a capacidade de se multiplicar intracelularmente. A maioria das bactérias intracelulares, como as riquétsias, não é resistente o suficiente para sobreviver à transmissão pelo ar, mas esse microrganismo é uma exceção.

A febre Q apresenta uma ampla variedade de sintomas clínicos, e testes sistemáticos mostram que cerca de 60% dos casos nem chegam a ser sintomáticos. Casos de *febre Q aguda* geralmente apresentam como sintomas febre alta, cefaleia, dores musculares e tosse. Uma sensação de indisposição pode persistir por meses. O coração também é envolvido em cerca de 2% dos pacientes agudos e é responsável pelas raras fatalidades. Em casos de *febre Q crônica*, a manifestação mais conhecida é a endocardite (ver p. 641). Um período de 5 a 10 anos pode se passar entre a infecção inicial e o aparecimento de endocardite, e uma vez que esses pacientes mostram poucos sinais de doença aguda, a associação com a febre Q com frequência é desconsiderada. A antibioticoterapia e o diagnóstico precoce têm diminuído a taxa de mortalidade da febre Q crônica para menos de 5%.

A *C. burnetii* é um parasito de vários artrópodes, sobretudo os carrapatos do gado, e é transmissível entre os animais pelas picadas de carrapatos. Os animais infectados incluem gado, cabras e ovelhas, bem como a maioria dos animais mamíferos domésticos. A infecção em animais geralmente é subclínica. O carrapato do gado dissemina a doença entre o rebanho leiteiro, e os micróbios são disseminados nas fezes, no leite e na urina do gado infectado. Uma vez que a doença esteja estabelecida no rebanho, ela é mantida pela transmissão por aerossóis. A doença é disseminada para os seres humanos através da ingestão de leite não pasteurizado e pela inalação de aerossóis contendo micróbios, gerados em celeiros de gado leiteiro, principalmente durante o parto, a partir de material placentário, o qual contém cerca de 1 bilhão de bactérias por grama.

A inalação de um único patógeno é suficiente para causar infecção, e muitos funcionários de fábricas de laticínios têm adquirido pelo menos infecções subclínicas. Os funcionários de frigoríficos, fábricas de processamento de carne e curtumes também estão sob risco. A temperatura de pasteurização do leite, que originalmente visava eliminar os bacilos da TB, foi ligeiramente elevada, em 1956, para assegurar a eliminação de *C. burnetii*. Em 1981, foi descoberto um corpo semelhante a um endósporo, o qual pode ser o responsável por esta resistência ao calor (Figura 24.13b). Esse corpo de resistência é mais semelhante ao corpo elementar das clamídias que aos endósporos bacterianos típicos.

O patógeno pode ser identificado por isolamento e crescimento em ovos embrionados de galinha ou em cultura de células. Para o teste do soro dos pacientes em laboratório, podem ser usados testes sorológicos para a identificação de anticorpos específicos anti-*Coxiella*.

Uma doença encontrada em todo o mundo, a maioria dos casos norte-americanos de febre Q ocorre nos estados do oeste. A doença é endêmica na Califórnia, no Arizona, no Oregon e em Washington. Uma vacina para pessoas que trabalham em laboratório e outras pessoas sob alto risco está disponível. A doxiciclina tem sido recomendada para o tratamento. O crescimento de *C. burnetii* no interior de macrófagos durante a infecção crônica confere à bactéria resistência ao fármaco, a atividade bactericida pode ser restaurada por meio da combinação de doxiciclina e cloroquina, um antimalárico. A cloroquina eleva o pH do fagossomo, aumentando a eficiência da doxiciclina.

Melioidose

Em 1911, uma nova doença foi relatada entre usuários de drogas, em Rangoon, Birmânia (hoje Myanmar). O patógeno bacteriano, *Burkholderia pseudomallei*, é um bastonete gram-negativo antigamente classificado no gênero *Pseudomonas*. Esse patógeno se assemelhava bastante à bactéria causadora do mormo, uma doença de cavalos. Portanto, a doença foi chamada de **melioidose**, do grego *melis* (doença dos asnos) e *eidos* (semelhante a). Ela atualmente é reconhecida como uma das principais doenças infecciosas do sudoeste asiático e do norte da Austrália, onde o patógeno é amplamente distribuído nos solos úmidos. Mais comumente, essa bactéria afeta pessoas com baixa capacidade imunológica – frequentemente diabéticos. Casos esporádicos são relatados na África, no Caribe, nas Américas do Sul e Central e no Oriente Médio. Muitas espécies animais também são suscetíveis.

Do ponto de vista clínico, a melioidose é mais comumente vista como uma pneumonia. A mortalidade ocorre a partir da disseminação da bactéria, manifestando-se como choque séptico. A taxa de mortalidade no sudoeste asiático é de cerca de 50%, e na Austrália aproxima-se de 20%. Entretanto, a doença pode se manifestar como abscessos em vários tecidos do corpo, que se assemelham à fasceíte necrosante (ver Figura 21.8, p. 585), como sepse grave e até mesmo como encefalite. A transmissão ocorre principalmente por inalação, mas vias alternativas de infecção consistem na inoculação por meio de ferimentos por perfuração e na ingestão. Cerca de 7% dos soldados norte-americanos que retornaram do Vietnã mostraram evidência sorológica de exposição, que foi mais alta entre tripulantes de helicóptero – provavelmente por inalação. Os períodos de incubação podem ser muito longos, assim, casos ocasionais de início tardio ainda podem surgir nessa população. Nos últimos anos, foram relatados surtos de mieloidose na Ásia. Um grupo de casos em uma aldeia remota no oeste da Austrália foi relatado após um terremoto, e em Taiwan um surto limitado foi registrado em decorrência de um tufão, em 2005.

Caso clínico

O Dr. Cantwell suspeita de psitacose, devido à evidência de doença respiratória e da exposição recente a uma calopsita. Os Nguyen estão todos se sentindo bem ao retornarem ao consultório para a coleta do soro convalescente no mês seguinte. Os resultados do teste de anticorpo fluorescente (FA, de *fluorescent antibody*) indireto das amostras de soro são mostrados abaixo.

Membro da família Nguyen	Título contra *Chlamydophila psittaci*	
	Soro agudo	Soro convalescente
Caille	0	0
Art	32	16
Gabbie	64	32
Steven	64	32
Tre	128	64

O que estes dados indicam?

FOCO CLÍNICO

Surto

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os epidemiologistas se perguntam quando tentam resolver um problema clínico. Tente responder cada questão como se você fosse um epidemiologista.

1. Jerry Roberts, de 64 anos, procurou o seu médico de cuidados primários, queixando-se de febre, indisposição e tosse. Suas vacinas estão em dia, incluindo a DTaP. Sua condição piorou ao longo de alguns dias; ele apresenta dificuldade para respirar e sua temperatura atingiu os 40,4°C. Ele é hospitalizado, e seus pulmões apresentaram sinais de uma inflamação branda com uma secreção fina e aquosa. Uma coloração de Gram das bactérias isoladas do paciente é mostrada na fotografia.

   Quais doenças são possíveis?

2. No mesmo dia, Antonio Viviano, de 37 anos, vai até o departamento de emergência apresentando dispneia, fadiga e tosse. No dia anterior ele tinha tido febre e calafrios, com temperatura corporal máxima de 38,6°C.

   Quais testes adicionais você solicitaria para ambos os pacientes?

3. PCR, culturas laboratoriais e testes sorológicos devem ser realizados para ambos os pacientes. Ambos os pacientes apresentaram um título de anticorpos >1.024 contra *Legionella pneumophila* sorogrupo 1. O departamento de saúde local foi contatado, uma vez que dois pacientes foram hospitalizados com legionelose.

   O que você precisa saber agora?

4. Ambos os pacientes devem ser questionados sobre possíveis viagens recentes, e em caso afirmativo, sobre o destino. Uma semana antes da hospitalização, ambos os pacientes estiveram no mesmo hotel em um intervalo de um dia de estadia. Seis casos adicionais de legionelose foram identificados em outros hospitais. Um questionário de acompanhamento foi fornecido a todos os oito pacientes, a fim de analisar a viagem que precedeu a doença, incluindo localização, acomodações, datas e informações sobre exposição a fontes comuns de infecção (ver tabela).

   Quais são as fontes prováveis de infecção?

5. A legionelose epidêmica geralmente resulta da exposição de indivíduos suscetíveis a aerossóis gerados por uma fonte ambiental de água contaminada com *Legionella*.

   Por que é importante identificar a fonte?

6. Uma identificação retrospectiva de casos possibilita que sejam feitos esforços de controle e tratamento. *L. pneumophila* do mesmo tipo do anticorpo monoclonal foi recuperado de tanques de estocagem de água quente, torres de resfriamento, chuveiros e válvulas nos quartos ocupados pelos pacientes e hóspedes.

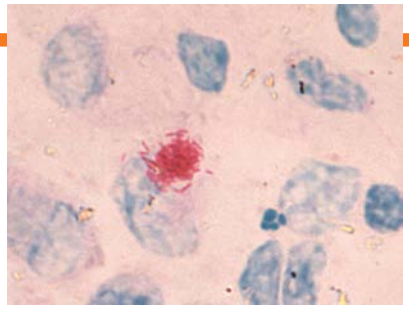
   Por que outros hóspedes do hotel não ficaram doentes?

7. Durante surtos, as taxas de ataque tendem a ser mais altas em grupos de risco específicos, incluindo adultos mais velhos, fumantes e pessoas imunocomprometidas.

   Quais são as suas recomendações para remediar o problema?

Os chuveiros e as torneiras foram desinfetados com cloro. O filtro da banheira de hidromassagem foi limpo e o sistema de água potável foi hiperclorado.

Os hotéis têm sido locais comuns de ocorrência de surtos de legionelose desde que a doença foi reconhecida pela primeira vez entre hóspedes de um hotel na Filadélfia, em 1976.



Coloração de Gram mostrando bactérias na amostra de tecido. MO 4 μm

Histórico de viagem dos pacientes	
Idade	37-70 anos (média: 60)
Sexo	6 homens; 2 mulheres
Número de noites no hotel	1-4 (média: 3)
Pacientes com diabetes melito	4
Pacientes imunocomprometidos	1
Pacientes fumantes	5
Pacientes que tomaram banho	8
Pacientes que usaram a banheira de hidromassagem	1
Pacientes que usaram a piscina	6

Fonte: adaptado de dados do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2010.

O diagnóstico normalmente é realizado por meio do isolamento do patógeno a partir de fluidos corporais. Testes sorológicos em áreas endêmicas são problemáticos, devido a uma ampla exposição a uma bactéria similar não patogênica. Um teste rápido de PCR está passando por ensaios clínicos. A eficácia do tratamento com antibióticos é incerta; o mais comumente utilizado é a ceftazidima, um antibiótico β-lactâmico, contudo podem ser necessários meses de tratamento.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual grupo de patógenos bacterianos causa a doença informalmente denominada "pneumonia ambulante"? **24-7**
- A bactéria causadora da melioidose em seres humanos também causa uma doença em cavalos, conhecida como o quê? **24-8**

Doenças virais do trato respiratório inferior

OBJETIVO DO APRENDIZADO

24-9 Listar o agente causador, os sintomas, a prevenção e o tratamento preferencial da pneumonia viral, do RSV e da gripe (*influenza*).

Para um vírus alcançar o trato respiratório inferior e iniciar uma doença ele deve passar por numerosas defesas do hospedeiro designadas para aprisioná-lo e destruí-lo. No entanto, inúmeras doenças respiratórias são causadas por vírus. Um teste recentemente introduzido, o *painel respiratório xTAG*, pode diagnosticar uma dúzia dessas doenças simultaneamente.

Pneumonia viral

A **pneumonia viral** pode ocorrer como uma complicação da gripe, do sarampo ou mesmo da varicela. Demonstrou-se que uma série de vírus entéricos e outros causam pneumonia viral, porém os vírus são isolados e identificados em menos de 1% das infecções pneumônicas, uma vez que poucos laboratórios estão equipados para testar corretamente as amostras clínicas para a presença de vírus. Nos casos de pneumonia para os quais nenhuma causa é determinada, a etiologia viral com frequência é presumida se a pneumonia por micoplasma foi excluída.

Nos últimos anos, os coronavírus emergiram como agentes causadores de pneumonia. Em 2003, o **coronavírus associado à síndrome respiratória aguda severa** (**SARS**, de *severe acute respiratory syndrome*) emergiu na Ásia e se disseminou para vários países. Desde 2004, nenhum caso de SARS foi relatado no mundo. Em 2012, o coronavírus associado à **síndrome respiratória do Oriente Médio** (**MERS-CoV**, de *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) foi identificado pela primeira vez na Arábia Saudita e, em seguida, disseminou-se para diversos outros países. A PCR é utilizada para a confirmação de casos de SARS e MERS-CoV.

Vírus sincicial respiratório (RSV)

O vírus sincicial respiratório (**RSV**, de *respiratory syncytial virus*) é provavelmente a causa mais comum de doença respiratória viral em crianças. Ocorrem em torno de 4.500 mortes por RSV a cada ano nos Estados Unidos, principalmente em lactentes de 2 a 6 meses de idade. O vírus também pode causar um tipo de pneumonia potencialmente letal em adultos mais idosos, indivíduos em que a doença é facilmente identificada incorretamente como gripe (*influenza*). As epidemias ocorrem durante o inverno e no início da primavera. Quase todas as crianças são infectadas aos dois anos, das quais em torno de 1% requer hospitalização. Mencionamos anteriormente que o RSV algumas vezes está envolvido em casos de otite média. O nome do vírus é derivado de sua característica de causar fusão celular (formação de *sincício*, Figura 15.7b, p. 431) quando cultivado em cultura de células. Os sintomas são tosse e sibilos, que duram mais de uma semana. Há a ocorrência de febre somente quando existem complicações bacterianas. Diversos testes sorológicos rápidos estão disponíveis atualmente, que utilizam amostras de secreções respiratórias para detectar tanto o vírus quanto seus anticorpos.

A imunidade naturalmente adquirida é muito fraca. Uma imunoglobulina foi aprovada para proteger lactentes com problemas pulmonares de alto risco. Vacinas protetoras estão sendo testadas clinicamente. Para a quimioterapia em situações de risco à vida, quando o custo é justificado, a gravidade dos sintomas muitas vezes pode ser reduzida por meio do fármaco antiviral ribavirina, administrado por aerossol. O mais recente tratamento aprovado, normalmente reservado aos pacientes de alto risco, é o anticorpo monoclonal humanizado palivizumab (Synagis).

Influenza (gripe)

Os países desenvolvidos provavelmente estão mais preocupados com a ***influenza*** (**gripe**) do que com qualquer outra doença, exceto pelo resfriado comum. A gripe se caracteriza por calafrios, febre, cefaleia e dores musculares. A recuperação normalmente ocorre em poucos dias, e os sintomas gripais surgem à medida que a febre cede. Ainda assim, estima-se que 30.000 a 50.000 norte-americanos morram anualmente de gripe, mesmo em anos não epidêmicos. A diarreia não é um sintoma normal da doença, e o desconforto intestinal atribuído à "gripe estomacal" provavelmente tem alguma outra causa.

Vírus *influenza*

Os vírus do gênero *Influenzavirus* consistem em oito segmentos separados de RNA, de diferentes comprimentos, envolvidos por uma camada interna de proteína e uma bicamada lipídica externa (Figura 13.3b, p. 361 e **Figura 24.14**). Embebidas na bicamada lipídica estão numerosas projeções que caracterizam o vírus. Existem dois tipos de projeções: as *espículas de hemaglutinina* (*HA*) e as *espículas de neuraminidase* (*NA*).

As espículas de HA, das quais existem cerca de 500 em cada partícula viral, permitem que o vírus reconheça e se ligue

Caso clínico

Os títulos confirmam a suspeita do Dr. Cantwell de que a família Nguyen teve psitacose. Os títulos decrescentes mostram que eles estão se recuperando. Menos de 50 casos de psitacose humana são reportados anualmente. As infecções podem ocorrer com uma frequência maior do que a refletida pelos casos registrados por diversas razões: (1) as infecções por *C. psittaci* podem ser apenas levemente sintomáticas; (2) os médicos podem não deduzir um histórico de exposição a aves ao avaliar os pacientes, uma vez que eles podem não suspeitar do diagnóstico ou pelo fato de que os pacientes podem não se recordar da exposição transitória a aves; (3) as amostras de soro convalescente dos pacientes que apresentam uma melhora clínica após terapia podem não ser obtidas; e (4) o início imediato de uma terapia antibiótica apropriada pode atenuar a resposta de anticorpos contra *C. psittaci*, o que torna não confiáveis os resultados da sorologia das amostras de soro convalescente. O Dr. Cantwell liga ao veterinário dos Nguyen para obter mais informações sobre a morte de Bitsy.

O que o Dr. Cantwell precisa saber sobre Bitsy?

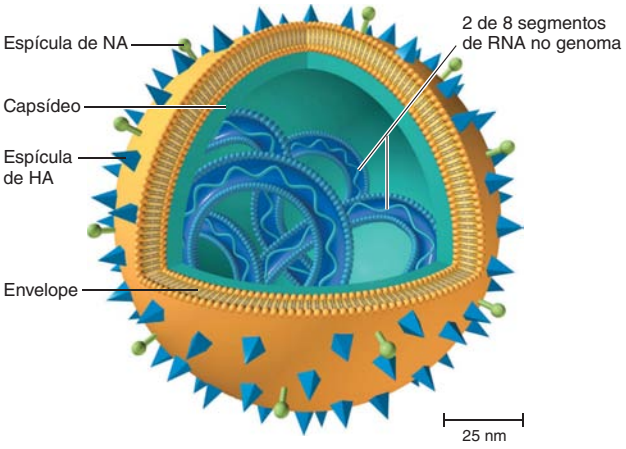


Figura 24.14 Estrutura detalhada do vírus *influenza*. O vírus é composto por um revestimento proteico (capsídeo) que é recoberto por uma bicamada lipídica (envelope) e dois tipos de espículas. O genoma é composto de oito segmentos de RNA: seis codificam proteínas internas, e dois codificam as espículas proteicas HA e NA. Morfologicamente, sob certas condições ambientais, o vírus *influenza* assume uma forma filamentosa.

P Qual é a principal estrutura antigênica do vírus *influenza*?

às células do hospedeiro antes de infectá-las. Anticorpos contra o vírus *influenza* são direcionados principalmente contra essas espículas. O termo *hemaglutinina* refere-se à aglutinação de hemácias (hemaglutinação), que ocorre quando os vírus são misturados a essas células. Essa reação é importante em testes sorológicos, como o ensaio de inibição da hemaglutinação, que é frequentemente utilizado na identificação do vírus *influenza* e de alguns outros vírus.

As espículas de NA, das quais existem cerca de 100 por partícula viral, diferem-se das espículas de HA em aparência e função. Aparentemente, elas auxiliam enzimaticamente o vírus a se separar da célula infectada, à medida que ele é liberado após a multiplicação intracelular. As espículas de NA também estimulam a formação de anticorpos, mas esses são menos importantes na resistência do corpo à doença do que aqueles produzidos em resposta às espículas de HA.

As linhagens virais são identificadas pela variação nos antígenos HA e NA. As diferentes formas dos antígenos recebem números – por exemplo, H1, H2, H3, N1 e N2. Existem 16 subtipos de HA e 9 subtipos de NA. Cada mudança de número representa uma alteração substancial na composição proteica da espícula. Essas variações são determinadas por dois processos, deriva antigênica (*antigenic drift*) e desvio antigênico (*antigenic shift*). Altas taxas de mutação são uma característica dos vírus de RNA, os quais não possuem a capacidade de "revisão" dos vírus de DNA. O acúmulo dessas mutações, **deriva antigênica**, finalmente permite que os vírus escapem de grande parte da imunidade do hospedeiro. O vírus ainda pode ser designado como H2N2, por exemplo, mas podem surgir linhagens virais que refletem alterações antigênicas menores. Até o momento, os únicos vírus verdadeiramente adaptados ao seres humanos são H1N1, H2N2 e H3N2. Em um sentido evolutivo, do ponto de vista do vírus, é desejável o acúmulo de mutações que favoreçam a transmissão com um mínimo de patogenicidade. (Se o vírus mata rapidamente o hospedeiro ou o deixa acamado, é menos provável que ele seja transmitido.)

Os **desvios antigênicos** correspondem a mudanças grandes o suficiente para permitir que o vírus consiga evadir de grande parte da imunidade desenvolvida na população humana (ver quadro Foco Clínico, no Capítulo 13, p. 364). Esses desvios são os responsáveis pelos surtos, incluindo as pandemias de 1918, 1957 e 1968, que estão resumidas na **Tabela 24.1**. Os desvios antigênicos envolvem uma recombinação genética maior, chamada de *rearranjo*, envolvendo os oito segmentos do RNA viral (ver Figura 24.14). Para visualizar um rearranjo, pense nos símbolos das bobinas de uma máquina caça-níqueis que se misturam.

Existem linhagens do vírus que infectam aves e mamíferos; os seres humanos geralmente não são infectados por linhagens aviárias. Contudo, suínos e muitas aves selvagens podem ser infectados por ambas as linhagens do vírus *influenza*. Os suínos são, portanto, bons "recipientes de mistura" nos quais os rearranjos ocorrem. As aves selvagens, como patos e outras aves migratórias, infectadas pelo vírus, tornam-se portadores assintomáticos que disseminam o vírus em grandes áreas geográficas. Comunidades nas quais os seres humanos, galinhas domésticas e suínos vivem em íntima proximidade – principalmente no leste e sudeste da Ásia – são os locais onde os rearranjos ocorrem com mais frequência. Nessas áreas, as aves domésticas atualmente estão sendo produzidas em fazendas de grande escala, que se tornaram um terreno fértil para surtos de gripe (*influenza*) aviária, como o H5Nl, que surgiu na China na década de 1990. Felizmen-

TABELA 24.1 Vírus *influenza* humanos*

Tipo	Subtipo antigênico	Ano	Gravidade da doença
A	H3N2 (a primeira pandemia "moderna"; originária do sul da China)	1889	Moderada
	H1N1 (espanhola)	1918	Grave
	H2N2 (asiática)	1957	Grave
	H3N2 (Hong Kong)	1968	Moderada
	H1N1 (russa)†	1977	Baixa
	H1N1 (México)‡	2009	Baixa
B	Nenhum	1940	Moderada
C	Nenhum	1947	Muito leve

*Convencionalmente, H1, H2 e H3 são linhagens que infectam seres humanos; H4, H5, H6 e H7 infectam principalmente animais, principalmente suínos e aves domésticas. (As linhagens de *influenza* aviária H5N1 e H7N7 causaram fatalidades humanas.)

†Provavelmente foi um escape de um laboratório. Neste período, as pessoas com mais de 20 anos eram imunes principalmente a vírus similares aos que circulavam na década de 1950 e início do século.

‡O vírus H1N1 que causou esta pandemia recente, a primeira em mais de 40 anos, difere-se significativamente do vírus H1N1 habitual que tem circulado. Houve uma confusão em relação aos diferentes nomes que foram designados para esse vírus. O vírus popularmente foi chamado de vírus da gripe suína e o CDC se referiu a ele como 2009H1N1, mas em 2014 a OMS o denominou A(H1N1) pdm09.

Fonte: adaptada de C. Mims, J. Playfair, I. Roitt, D. Wakelin e R. Williams, Medical Microbiology, 2a edição. Mosby International, 1998.

te, nestas fazendas tem sido observada apenas uma transmissão muito limitada do vírus de aves infectadas para seres humanos. Contudo, existe a preocupação de que um rearranjo possa produzir uma amostra H5 aviária capaz de se disseminar rapidamente na população humana.

Epidemiologia da gripe

Quase todos os anos, epidemias de gripe se disseminam rapidamente em grandes populações, embora nem sempre como uma pandemia global. A taxa de mortalidade da doença não é alta, normalmente menor que 1%, e as mortes ocorrem principalmente entre pessoas muito novas ou muito idosas. Contudo, tantas pessoas são infectadas em uma grande epidemia que o número total de mortes frequentemente é alto.

A pandemia mais recente, em 2009, envolveu um vírus H1N1. Essa amostra é sempre de um interesse especial devido à pandemia letal de 1918 (ver discussão a seguir) que foi causada por um vírus H1N1. Felizmente, o vírus de 2009 não era especialmente virulento. Esta amostra aparentemente estava circulando indefinidamente em suínos do México e da América Central e não havia sido detectada, pois a vigilância nessas regiões era pequena. Os suínos podem atuar como uma espécie de "incubadora" para uma amostra viral como essa. As mutações do vírus *influenza* ocorrem com mais frequência em seres humanos, que têm uma expectativa de vida maior. O vírus precisa continuar sofrendo mutações, a fim de evitar o acúmulo de resistência imune. Suínos e aves domésticas, em contrapartida, apresentam uma expectativa de vida menor, especialmente se criados em fazendas, assim, os vírus que infectam esses animais acumulam mutações com frequência menor. Um vírus *influenza* H1N1, que está sob pouca pressão para sofrer mutação em suínos criados em fazendas, tende a permanecer pouco alterado por sucessivas gerações do animal.

Vacinas contra a gripe

Até o momento, não tem sido possível fazer uma vacina para a gripe que forneça imunidade prolongada para a população em geral. Embora não seja difícil produzir uma vacina para uma amostra antigênica específica de um vírus, cada nova amostra circulante deve ser identificada a tempo, geralmente em fevereiro, para o desenvolvimento e a distribuição de uma nova vacina funcional, para períodos posteriores no mesmo ano. Linhagens de vírus *influenza* são coletadas em cerca de 100 centros em todo o mundo e são posteriormente analisadas em laboratórios centrais. Essas informações são então utilizadas para decidir a composição das vacinas que serão oferecidas na próxima temporada de gripe. As vacinas frequentemente são *multivalentes* – isto é, direcionadas para as três linhagens mais importantes em circulação no momento. Existem dois tipos de vacinas disponíveis, uma versão inativada injetável e uma vacina de *spray* nasal produzida com um vírus vivo atenuado.

Um grande problema é que os métodos de produção de vacinas exigem a multiplicação do vírus em ovos embrionados. Além disso, esse processo trabalhoso requer de 6 a 9 meses para ser concluído. O CDC está acelerando o desenvolvimento de métodos que visem reduzir o tempo de produção em várias semanas nos atuais sistemas dependentes de ovos. Uma forma de acelerar esse desenvolvimento consiste em otimizar o vírus por meio da seleção de linhagens de multiplicação rápida. Outra maneira é reduzir o tempo necessário para determinar a quantidade de antígeno em um frasco da vacina.

O uso de ovos para a produção de vacinas pode ser evitado por meio de *técnicas de cultivo celular*, por meio das quais o vírus é cultivado em frascos de células derivadas de rins de animais. Esse sistema está em desenvolvimento na Europa e se espera que ele seja capaz de reduzir o tempo de produção das vacinas. Contudo, qualquer método baseado na multiplicação do vírus em ovos ou células pode ainda apresentar um tempo de produção inaceitavelmente demorado.

O objetivo final é uma vacina contra a gripe capaz de proteger contra todas as linhagens de vírus *influenza*. Um exemplo seria a utilização de uma *proteína conservada* como antígeno-alvo. Essas proteínas são idênticas, ou quase, em todos os vírus da gripe e são essenciais para o vírus. O alvo não precisa estar no vírus propriamente dito, mas pode, por exemplo, estar na membrana das células infectadas. Logo, a utilização de uma proteína conservada como alvo levaria à destruição das células infectadas, bem como do vírus em si. Outro exemplo é a haste da hemaglutinina. A cabeça globular é composta de proteínas que se modificam rapidamente, enquanto as proteínas da haste, que também são necessárias para a infecção, são conservadas. Nesse exemplo, as proteínas conservadas não são fortemente antigênicas, mas moléculas podem ser ligadas a elas, a fim de induzir uma resposta mais robusta.

Pandemia de 1918 a 1919

Em qualquer discussão sobre a gripe, a grande pandemia de 1918 a 1919 deve ser mencionada.[1] Em todo o mundo, de 20 a 50 milhões de pessoas morreram, incluindo uma estimativa de 675 mil mortes nos Estados Unidos. Ninguém sabe ao certo por que ela foi tão surpreendentemente letal. Hoje, os muito jovens e muito idosos são as principais vítimas, mas, entre 1918 e 1919, adultos jovens tiveram a mais alta taxa de mortalidade, com frequência morrendo em poucas horas, provavelmente em decorrência de uma "tempestade de citocinas". A infecção geralmente é restrita ao trato respiratório superior, porém alguma alteração na virulência permitiu ao vírus invadir os pulmões e causar hemorragia fatal.

Evidências sugerem, ainda, que o vírus foi capaz de infectar células de muitos órgãos do corpo. Em 2005, a análise de material preservado proveniente de pulmões de soldados norte-americanos mortos pela gripe e do corpo exumado de uma vítima enterrada em uma área permanentemente congelada do

[1]Sempre haverá incerteza em relação à origem desta que é uma das pandemias mais famosas. Os relatos mais confiáveis colocam os primeiros casos bem documentados acontecendo entre soldados norte-americanos em Camp Funston, Kansas, em março de 1918. A onda inicial de gripe foi causada por uma doença relativamente branda que se espalhou rapidamente entre as tropas concentradas. A doença atingiu a França quando os soldados foram enviados para lá. Na França, o vírus sofreu uma mutação que o tornou letal, incapacitando seriamente tropas de ambos os lados do *front*. A censura militar ocultou os fatos, e as primeiras descrições jornalísticas foram publicadas quando o surto atingiu a população da Espanha neutral, daí o nome atribuído à pandemia: **gripe espanhola**. Esta segunda onda de gripe, com alta taxa de mortalidade, rapidamente se espalhou pelo mundo e entrou novamente nos Estados Unidos, no outono e no inverno de 1918.

Caso clínico

O Dr. Cantwell questiona o veterinário dos Nguyen, sobre quais, caso exista algum, foram os sintomas que Bitsy apresentou antes da decisão da eutanásia ser tomada e se foram realizados testes no animal após o procedimento. O veterinário consulta suas anotações e diz ao Dr. Cantwell que o antígeno clamidial foi detectado por ELISA em amostras da cloaca (intestinais) e da garganta da calopsita eutanasiada, porém culturas de *C. psittaci* não foram obtidas.

Com base nesses resultados, qual é o modo de transmissão mais provável e como a transmissão pode ser prevenida?

676 692 693 695 698 701

solo do Alasca levou ao sequenciamento genético completo do vírus de 1918. O processo de reversão genética foi, então, utilizado para recriar o vírus e expandi-lo em embriões de galinha e camundongos.

Complicações bacterianas frequentemente também acompanhavam a infecção e, no período pré-antibiótico, muitas vezes eram fatais. A amostra viral de 1918 aparentemente se tornou endêmica na população de suínos dos Estados Unidos e pode ter se originado ali (ver quadro Foco clínico, no Capítulo 13, p. 364.) Ocasionalmente, a gripe ainda se dissemina entre os seres humanos por meio desse reservatório, mas não se propaga como a doença virulenta de 1918.

Diagnóstico da gripe

É difícil diagnosticar a gripe de forma confiável a partir de sinais clínicos, tendo em vista que são semelhantes aos da maioria das doenças respiratórias. Entretanto, agora existem muitas técnicas comerciais disponíveis que podem diagnosticar *influenza* A e B dentro de 20 minutos a partir de uma amostra coletada em consultório clínico (de lavado ou swab nasal). Um laboratório central com equipamentos sofisticados é requerido para a identificação das linhagens virais.

Tratamento da gripe

Os fármacos antivirais amantadina e rimantadina reduzem significativamente os sintomas da *influenza* A, se administrados prontamente. Mais recentemente, dois fármacos para o tratamento da gripe foram introduzidos. Eles são inibidores de neuraminidase, a qual o vírus usa para se separar da célula hospedeira após a replicação. Essss fármacos são o zanamivir (Relenza), que é inalado, e o oseltamivir (Tamiflu), que é administrado oralmente. Se forem administrados em um período de 30 horas após o início da gripe, esses fármacos retardam a replicação viral. Essa ação permite que o sistema imune seja mais efetivo, diminuindo a duração dos sintomas e a taxa de mortalidade. As complicações bacterianas da gripe podem ser tratadas com antibióticos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O rearranjo dos segmentos de RNA do vírus *influenza* é a causa da deriva antigênica ou do desvio antigênico? **24-9**

Doenças fúngicas do trato respiratório inferior

OBJETIVO DO APRENDIZADO

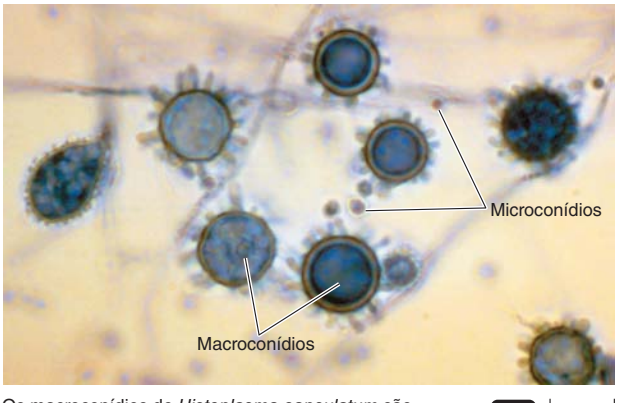
24-10 Listar o agente causador, o modo de transmissão, o tratamento preferencial e os testes de identificação laboratorial para quatro doenças fúngicas do sistema respiratório.

Os fungos frequentemente produzem esporos que são disseminados pelo ar. Portanto, não é uma surpresa que várias doenças fúngicas severas afetem o trato respiratório inferior. A incidência de infecções fúngicas tem aumentado nos últimos anos. Os fungos oportunistas são capazes de crescer em pacientes imunossuprimidos, e a Aids, os fármacos utilizados em transplantes e os fármacos anticâncer criaram mais pessoas imunossuprimidas do que nunca.

Histoplasmose

A **histoplasmose** lembra superficialmente a tuberculose. De fato, ela foi reconhecida pela primeira vez como uma doença disseminada nos Estados Unidos quando pesquisas realizadas em exames de raio X mostraram lesões pulmonares em muitos indivíduos que apresentavam resultados negativos no teste de tuberculina. Embora os pulmões tenham mais probabilidade de serem infectados inicialmente, os patógenos podem disseminar-se no sangue e na linfa, causando lesões em quase todos os órgãos do corpo.

Os sintomas normalmente são mal definidos e principalmente subclínicos, e a doença pode passar por uma infecção respiratória leve. Em alguns casos, talvez em menos de 0,1%, a histoplasmose progride e se torna uma doença grave e generalizada. Isso ocorre com um inóculo surpreendentemente concentrado



Os macroconídios de *Histoplasma capsulatum* são especialmente úteis para fins diagnósticos. Os microconídios brotam das hifas e consistem nas formas infecciosas. A 37°C nos tecidos, o organismo converte-se a uma fase leveduriforme, composta de leveduras ovais em brotamento.

Figura 24.15 ***Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico que causa a histoplasmose.**

P O que significa o termo *dimórfico*?

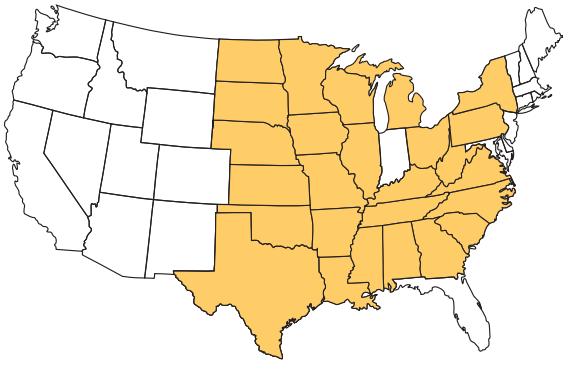


Figura 24.16 Distribuição da histoplasmose. A área em dourado indica a distribuição geográfica nos Estados Unidos.

Fonte: CDC.

P Comparar com a distribuição da doença mostrada no mapa da Figura 24.18; o que se pode determinar sobre os requerimentos de umidade no solo para os dois fungos envolvidos?

ou após a reativação, quando o sistema imune da pessoa infectada está comprometido.

O organismo causador, *Histoplasma capsulatum*, é um fungo dimórfico; ou seja, apresenta uma morfologia leveduriforme ao crescer em tecidos e, no solo ou em meios artificiais, ele forma um micélio filamentoso que carreia conídios reprodutivos (**Figura 24.15**). No corpo, a forma leveduriforme é encontrada intracelularmente em macrófagos, onde sobrevive e se multiplica.

Embora a histoplasmose seja bastante disseminada em todo o mundo, ela tem uma distribuição geográfica limitada nos Estados Unidos (**Figura 24.16**). Em geral, a doença é encontrada nos Estados adjacentes aos rios Mississipi e Ohio. Mais de 75% da população em alguns desses Estados têm anticorpos contra a infecção. Em outros Estados – Maine, por exemplo – um teste positivo é um evento raro. Aproximadamente 50 óbitos são relatados nos Estados Unidos a cada ano devido à histoplasmose.

Os seres humanos adquirem a doença pelos conídios veiculados pelo ar, produzidos sob condições de umidade e níveis de pH adequados. Essas condições ocorrem principalmente onde fezes de aves e morcegos se acumulam. As aves em si, devido a sua alta temperatura corporal, não carreiam a doença, mas suas fezes fornecem nutrientes, particularmente uma fonte de nitrogênio, para o fungo. Os morcegos, que têm uma temperatura corporal inferior à das aves, carreiam os fungos, disseminam-os em suas fezes e infectam novos solos.

Os sinais clínicos e o histórico do paciente, testes sorológicos, sondas de DNA e, principalmente, o isolamento do patógeno ou a identificação do mesmo em amostras de tecidos são necessários para um diagnóstico adequado. Atualmente, a quimioterapia mais efetiva é a anfotericina B ou o itraconazol.

Coccidioidomicose

Outra doença pulmonar fúngica, também bastante restrita geograficamente, é a **coccidioidomicose**. O agente causador é *Coccidioides immitis,* um fungo dimórfico. Os artroconídios são encontrados em solos secos e alcalinos do sudoeste norte-americano e em solos similares da América do Sul e do norte do México. Devido a sua ocorrência frequente no Vale de San Joaquin, na Califórnia, ela é muitas vezes conhecida como *febre do Vale* ou *febre de San Joaquin.* Em tecidos, o organismo forma um corpo de paredes espessas preenchido por endósporos, chamado de *esférula* (**Figura 24.17**). No solo, forma filamentos que se reproduzem pela formação de artroconídios. O vento carreia os artroconídios, transmitindo a infecção. Os artroconídios frequentemente são tão abundantes que simplesmente dirigir por uma área endêmica pode resultar em infecção, em especial durante uma tempestade de poeira. Estima-se que 100 mil infecções ocorram a cada ano.

A maioria das infecções não é aparente, e quase todos os pacientes se recuperam em poucas semanas, mesmo sem tratamento. Os sintomas da coccidioidomicose incluem dor torácica e, talvez, febre, tosse e perda de peso. Em menos de 1%

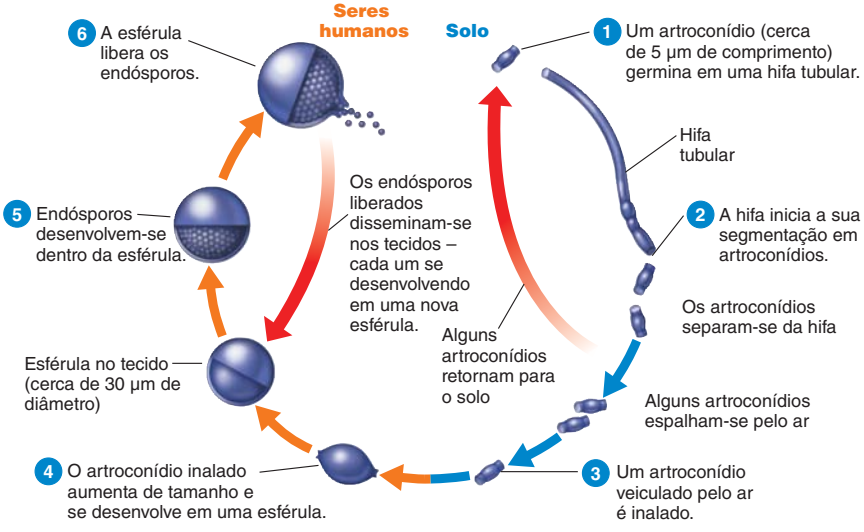


Figura 24.17 O ciclo de vida do *Coccidioides immitis*, a causa da coccidioidomicose.

P Qual é o hábitat natural do *Coccidioides*?

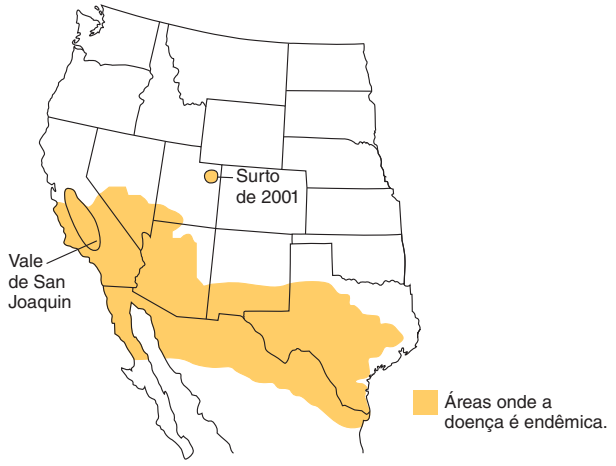


Figura 24.18 A área endêmica para a coccidioidomicose nos Estados Unidos. A área demarcada na Califórnia é o Vale de San Joaquin. Devido à alta incidência da doença na região, ela algumas vezes é denominada febre do Vale. A pequena área no mapa na região nordeste de Utah indica um surto, em 2001, em que dez arqueólogos que trabalhavam em escavações no Monumento Nacional dos Dinossauros (Dinosaur National Monument) foram infectados.

Fonte: CDC.

P Por que a incidência de coccidioidomicose aumenta após distúrbios ecológicos, como terremotos e construções?

dos casos, uma doença progressiva semelhante à tuberculose se dissemina pelo corpo. Uma proporção substancial de adultos que residem há muito tempo em áreas onde a doença é endêmica apresenta evidências de infecção prévia por *C. immitis* pelo teste cutâneo.

A incidência da coccidiodomicose tem aumentado recentemente na Califórnia e no Arizona (**Figura 24.18**). Os fatores contribuintes incluem um aumento no número de residentes mais idosos e um aumento da prevalência de HIV/Aids. Surtos podem ocorrer após terremotos ou outros eventos que perturbem grandes quantidades de solo. Cerca de 50 a 100 óbitos ocorrem anualmente por essa doença nos Estados Unidos.

O diagnóstico é realizado de modo mais confiável pela identificação das esférulas em tecidos ou fluidos. O organismo pode ser cultivado a partir de fluidos ou lesões, mas os técnicos de laboratório devem ter muito cuidado, devido à possibilidade de infecções por aerossóis. Vários testes sorológicos e sondas de DNA estão disponíveis para a identificação dos isolados. Um teste cutâneo semelhante ao da tuberculina é utilizado para triagem.

A anfotericina B tem sido usada para o tratamento dos casos mais graves. Todavia, fármacos imidazólicos menos tóxicos, como o cetoconazol e o itraconazol, são alternativas úteis.

Pneumonia por *Pneumocystis*

A **pneumonia por *Pneumocystis*** é causada por *Pneumocystis jirovecii,* antigamente chamado de *P. carinii* (**Figura 24.19**). A posição taxonômica desse micróbio tem sido incerta desde sua descoberta, em 1909, quando se acreditava que ele seria um

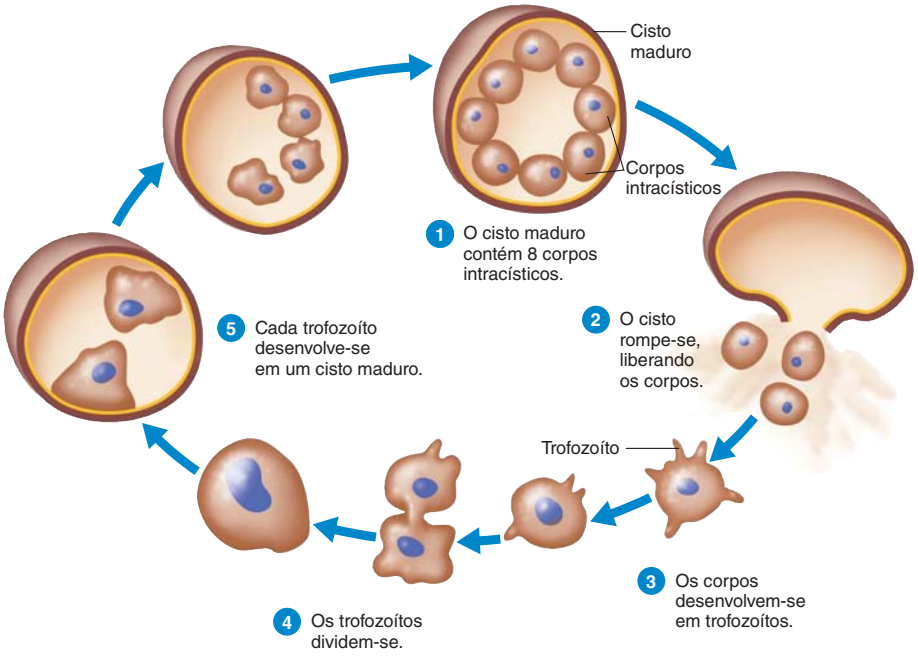


Figura 24.19 O ciclo de vida de *Pneumocystis jirovecii,* a causa da pneumonia por *Pneumocystis*. Classificado há bastante tempo como protozoário, hoje o organismo é considerado um fungo, mas apresenta características de ambos os grupos.

P Qual é a importância da classificação correta desse organismo?

estágio do desenvolvimento de um tripanossomo. Desde aquela época, não houve concordância quanto a ele ser protozoário ou fungo. Ele tem algumas características de ambos os grupos. A análise recente do RNA e algumas outras características estruturais indicam que ele está diretamente relacionado a certas leveduras e geralmente é relatado como um fungo.

O patógeno é, muitas vezes, encontrado nos pulmões de pessoas saudáveis. Adultos imunocompetentes apresentam poucos ou nenhum sintoma, mas lactentes recém-infectados ocasionalmente apresentam sintomas de uma infecção pulmonar. Pessoas com a imunidade comprometida são as mais suscetíveis à pneumonia por *Pneumocystis* sintomática. Essa população pode atuar também como reservatório do organismo, o qual não é encontrado no ambiente, em animais ou muito frequentemente em seres humanos saudáveis. Essa parcela da população tem se expandido bastante nas últimas décadas. Por exemplo, antes da epidemia de Aids, a pneumonia por *Pneumocystis* era uma doença incomum; talvez 100 casos ocorressem a cada ano. Em 1993, ela já havia se tornado um dos principais indicadores de Aids, com mais de 20 mil casos relatados por ano. Presumivelmente, a perda da defesa imune eficaz permitiu a ativação de infecções latentes. Outros grupos que são bastante suscetíveis a essa doença são pessoas cuja imunidade foi suprimida devido ao câncer ou que estão recebendo fármacos imunossupressores para minimizar a rejeição de tecidos transplantados.

No pulmão humano, os micróbios são encontrados principalmente no revestimento dos alvéolos. O diagnóstico, em geral, é feito a partir de amostras de escarro, nas quais os cistos são detectados. Lá, eles formam um cisto de paredes espessas, em que os corpos esféricos intracísticos se dividem sucessivamente como parte de um ciclo sexuado. O cisto maduro contém oito desses corpos (ver Figura 24.19). No final, o cisto rompe-se e libera os corpos, e cada um se desenvolve em um trofozoíto. As células trofozoíticas podem se reproduzir assexuadamente por fissão, mas também podem entrar no estágio sexuado encistado.

Atualmente, o fármaco de escolha para o tratamento é o trimetoprim-sulfametoxazol, mas existem diversas alternativas, como a clindamicina ou a pentamidina intravenosa.

Blastomicose (blastomicose norte-americana)

A **blastomicose** geralmente é denominada **blastomicose norte-americana**, para diferenciá-la da blastomicose sul-americana, que é similar. Ela é causada pelo fungo *Blastomyces dermatitidis*, um fungo dimórfico encontro mais frequentemente nos vales dos rios Mississippi e Ohio, onde provavelmente se desenvolve no solo. Cerca de 30 a 60 mortes são relatadas a cada ano, embora a maioria das infecções seja assintomática.

A infecção se inicia nos pulmões. Ela se assemelha a uma pneumonia bacteriana e pode se disseminar rapidamente. Ulcerações cutâneas comumente surgem, e pode haver uma extensa formação de abscessos e destruição tecidual. O patógeno pode ser isolado do pus e de biópsias. Anfotericina B ou itraconazol normalmente é um tratamento efetivo.

Outros fungos envolvidos em doenças respiratórias

Muitos outros fungos oportunistas podem causar doença respiratória, sobretudo em hospedeiros imunossuprimidos ou quando existe exposição a um grande número de esporos. A **aspergilose** é um exemplo importante; ela é transmissível pelo ar através de conídios de *Aspergillus fumigatus* e outras espécies de *Aspergillus*, que são amplamente disseminados em vegetações em decomposição. Monturos de compostagem são sítios ideais para o crescimento, e os fazendeiros e jardineiros são mais frequentemente expostos a quantidades infecciosas desses conídios.

Infecções pulmonares semelhantes algumas vezes resultam da exposição de indivíduos aos esporos de outros gêneros de bolores, como *Rhizopus* e *Mucor*. Essas doenças podem ser muito perigosas, particularmente as infecções invasivas da aspergilose pulmonar. Os fatores predisponentes incluem um sistema imune debilitado, câncer e diabetes. Como na maioria das infecções fúngicas sistêmicas, existe somente um arsenal limitado de agentes antifúngicos disponíveis; a anfotericina B tem se mostrado o fármaco mais útil.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- As fezes de pássaros pretos e morcegos permitem o crescimento de *Histoplasma capsulatum*; qual dos dois reservatórios animais normalmente é infectado por esse fungo? **24-10**

* * *

O tópico Doenças em foco 24.3 resume as doenças microbianas respiratórias que afetam o trato respiratório inferior, discutidas neste capítulo.

Resolução do caso clínico

Aves de estimação nacionais e importadas, bem como os seres humanos, estão sob risco de infecção e de transmissão de *C. psittaci*, uma vez que o transporte, a aglomeração e a criação dos animais promovem a liberação do organismo. A infecção aviária, que tem prevalência de menos de 5%, pode aumentar para 100% nessas circunstâncias. O Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, de U.S. Department of Agriculture) exige que seja mantido um período de quarentena de 30 dias para todas as aves importadas, a fim de prevenir a introdução da doença de Newcastle (doença viral que afeta aves); nesse período, as aves psitacídeas recebem ração suplementada com clortetraciclina (CT) para prevenir a transmissão de *C. psittaci* para os profissionais do USDA. A menos que o tratamento seja mantido por 45 dias, as aves infectadas que chegam aos distribuidores, oriundas dos criadores e da quarentena, podem eliminar *C. psittaci* e continuam a fazê-lo após a compra pelos consumidores. Portanto, os criadores e importadores devem se assegurar de que todos os filhotes domésticos e aves importadas recebam CT profilática por 45 dias contínuos, a fim de prevenir surtos futuros de psitacose humana.

DOENÇAS EM FOCO 24.3

Doenças microbianas do trato respiratório inferior

Três semanas após trabalhar na demolição de um edifício abandonado em Kentucky, um funcionário foi hospitalizado com doença respiratória aguda. No momento da demolição, uma colônia de morcegos habitava o edifício. Um exame de raio X revelou uma massa no pulmão. O teste de PPD (derivado proteico purificado) é negativo; um exame citológico para câncer também é negativo. A massa é removida cirurgicamente. Ao exame microscópico, a massa revelou células de levedura ovoides. Utilize a tabela abaixo para fornecer um diagnóstico diferencial e identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.

Cultura com crescimento micelial a partir da massa pulmonar do paciente.

Doença	Patógeno	Sintomas	Reservatório	Diagnóstico	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS					
Pneumonia bacteriana (ver Doenças em foco 24.2, p. 691)					
Coqueluche (tosse comprida)	*Bordetella pertussis*	Espasmos de tosse intensa para limpar o muco	Seres humanos	Cultura bacteriana	Eritromicina Prevenção: vacina DTaP
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis* *M. bovis* *M. avium-intracellulare*	Tosse, sangue no muco	Seres humanos, bovinos; pode ser transmissível por leite não pasteurizado	Imagens de raio X; presença de bacilos acidor-resistentes no escarro; testes para IFN-γ; ensaio de PCR para *M. tuberculosis*	Múltiplos fármacos antimicobacterianos Prevenção: leite pasteurizado; vacina BCG
Melioidose	*Burkholderia pseudomallei*	Pneumonia, ou como abscesso no tecido e sepse grave	Solo úmido	Cultura bacteriana	Ceftazidima
DOENÇAS VIRAIS					
Doença causada pelo vírus sincicial respiratório (**RSV**, de *respiratory syncytial virus*)	Vírus sincicial respiratório	Pneumonia em crianças	Seres humanos	Testes sorológicos	Palivizumab (se houver risco à vida)
Gripe	*Influenzavirus;* diversos sorotipos	Calafrios, febre, cefaleia e dores musculares	Seres humanos, suínos, aves	Testes de imunoensaio enzimático (EIA, de *enzyme immunoassay*) sorológicos	Amantadina, fosfato de oseltamivir (Tamiflu)
DOENÇAS FÚNGICAS					
Histoplasmose	*Histoplasma capsulatum*	Semelhante à tuberculose	Solo; disseminado nos vales dos rios Ohio e Mississipi	Testes sorológicos	Anfotericina B
Coccidioidomicose	*Coccidioides immitis*	Febre, tosse e perda de peso	Solos desérticos do sudoeste norte-americano	Testes sorológicos	Anfotericina B
Pneumonia por Pneumocystis	*Pneumocystis jirovecii*	Pneumonia	Desconhecido; possivelmente seres humanos ou solo	Microscopia	Trimetoprim-sulfametoxazol, pentamidina
Blastomicose	*Blastomyces dermatitidis*	Abscessos; extenso dano tecidual	Solos na área do vale do Mississipi	Isolamento do patógeno	Anfotericina B

Resumo para estudo

Introdução (p. 675)

1. As infecções do trato respiratório superior são o tipo mais comum de infecção.
2. Os patógenos que penetram no trato respiratório superior podem infectar outras partes do corpo.

Estrutura e função do sistema respiratório (pp. 676-677)

1. O trato respiratório superior consiste em nariz, faringe e estruturas associadas, como orelha média e tuba auditiva.
2. As vibrissas do nariz filtram as partículas maiores do ar que entram no trato respiratório.
3. As células ciliadas da membrana mucosa do nariz e da garganta capturam partículas aéreas e as removem do corpo.
4. Tecido linfoide, tonsilas e adenoides fornecem imunidade a certas infecções.
5. O trato respiratório inferior consiste em laringe, traqueia, tubos bronquiais e alvéolos.
6. O elevador ciliar do trato respiratório inferior ajuda a impedir que os microrganismos alcancem os pulmões.
7. Os micróbios nos pulmões podem ser fagocitados pelos macrófagos alveolares.
8. O muco respiratório contém anticorpos IgA.

Microbiota normal do sistema respiratório (p. 677)

1. A microbiota normal da cavidade nasal e da garganta pode incluir microrganismos patogênicos.
2. O trato respiratório inferior normalmente é estéril, devido à ação do elevador ciliar.

Doenças microbianas do sistema respiratório superior (pp. 677-681)

1. Regiões específicas do sistema respiratório superior podem ser infectadas, ocasionando faringite, laringite, tonsilite, sinusite e epiglotite.
2. Essas infecções podem ser causadas por várias bactérias e vírus, frequentemente em combinação.
3. A maioria das infecções respiratórias é autolimitada.
4. *H. influenzae* tipo b pode causar epiglotite.

Doenças bacterianas do sistema respiratório superior (pp. 678-680)

Faringite estreptocócica (p. 678)

1. Essa infecção é causada pelos estreptococos β-hemolíticos do grupo A, o grupo que consiste em *Streptococcus pyogenes*.
2. Os sintomas dessa infecção são inflamação das membranas mucosas e febre; tonsilite e otite média também podem ocorrer.
3. O diagnóstico rápido é feito por testes imunoenzimáticos.
4. A imunidade a infecções estreptocócicas é tipo-específica.

Febre escarlate (p. 678)

5. Faringite estreptocócica, causada por um tipo específico de *S. pyogenes* produtor de toxina eritrogênica, resulta em febre escarlate.
6. *S. pyogenes* produz toxina eritrogênica quando infectado por um fago lisogênico.
7. Os sintomas incluem uma erupção avermelhada, febre alta e língua vermelha e aumentada.

Difteria (pp. 678-679)

8. A difteria é causada por *Corynebacterium diphtheriae*, produtor de exotoxina.
9. A exotoxina é produzida quando as bactérias sofrem infecção por um fago lisogênico.
10. Uma membrana, contendo fibrina e células humanas e bacterianas mortas, forma-se na garganta e pode bloquear a passagem de ar.
11. A exotoxina inibe a síntese proteica, podendo resultar em dano ao coração, aos rins ou aos nervos.
12. O diagnóstico laboratorial é baseado no isolamento da bactéria e no aspecto do crescimento em meios de cultura diferenciais.
13. A imunização de rotina nos Estados Unidos inclui o toxoide diftérico na vacina DTaP.
14. Uma ulceração de cicatrização lenta é característica da difteria cutânea.
15. Há disseminação mínima da exotoxina na corrente sanguínea.

Otite média (pp. 679-680)

16. Dor de ouvido, ou otite média, pode ocorrer como complicação de infecções de nariz e garganta.
17. O acúmulo de pus causa pressão no tímpano.
18. As bactérias causadoras da otite média incluem *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* não encapsulado, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*.

Doenças virais do sistema respiratório superior (pp. 680-681)

Resfriado comum (pp. 680-681)

1. Qualquer um dos aproximadamente 200 vírus diferentes pode causar o resfriado comum; os rinovírus causam cerca de 50% de todos os resfriados.
2. Os rinovírus multiplicam-se melhor em uma temperatura levemente mais baixa que a corporal.
3. A incidência dos resfriados aumenta durante as estações frias, possivelmente devido a um aumento no contato interpessoal em ambientes fechados ou a alterações fisiológicas.
4. Os anticorpos são produzidos contra vírus específicos.

Doenças microbianas do sistema respiratório inferior (pp. 681-702)

1. Muitos dos mesmos microrganismos que infectam o trato respiratório superior também infectam o trato respiratório inferior.
2. As doenças do trato respiratório inferior incluem bronquite e pneumonia.

Doenças bacterianas do sistema respiratório inferior (pp. 681-694)

Coqueluche (tosse comprida) (pp. 681-684)

1. A coqueluche é causada pela bactéria *Bordetella pertussis*.
2. O estágio inicial da coqueluche lembra um resfriado e é chamado de estágio catarral.
3. O acúmulo de muco na traqueia e nos brônquios causa uma tosse profunda, característica do estágio paroxístico (segundo).
4. O estágio de convalescença (terceiro) pode durar meses.
5. A imunização regular de crianças tem diminuído a incidência de coqueluche.

Tuberculose (pp. 684-689)

6. A tuberculose é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*.
7. *Mycobacterium bovis* causa tuberculose bovina e pode ser transmissível aos seres humanos pelo leite não pasteurizado.
8. O complexo *M. avium-intracellulare* infecta os pacientes nos estágios tardios da infecção pelo HIV.
9. A bactéria *M. tuberculosis* pode ser ingerida pelos macrófagos alveolares; se não for destruída, a bactéria se reproduz no interior dos macrófagos.
10. As lesões formadas por *M. tuberculosis* são denominadas tubérculos; os macrófagos e as bactérias destruídos formam a lesão caseosa, que pode calcificar e aparecer em imagens de raio X como complexos de Ghon.
11. A liquefação das lesões caseosas resulta em uma cavidade tuberculosa em que o *M. tuberculosis* pode se multiplicar.
12. Novos focos da infecção podem se desenvolver quando as lesões caseosas se rompem e liberam as bactérias nos vasos sanguíneos ou linfáticos; esse quadro é denominado tuberculose miliar.
13. Um teste cutâneo de tuberculina positivo pode indicar um caso ativo de tuberculose, uma infecção prévia ou vacinação e imunidade à doença.
14. Infecções ativas podem ser diagnosticadas pela detecção de IFN-γ ou por testes rápidos de PCR para *M. tuberculosis*.
15. A quimioterapia geralmente envolve três ou quatro fármacos administrados por no mínimo seis meses; *M. tuberculosis* resistente a múltiplos fármacos está se tornando prevalente.
16. A vacina BCG para a tuberculose consiste em uma cultura viva avirulenta de *M. bovis*.

Pneumonias bacterianas (pp. 689-693)

17. A pneumonia típica é causada por *S. pneumoniae*.
18. As pneumonias atípicas são causadas por outros microrganismos.
19. A pneumonia pneumocócica é causada por *Streptococcus pneumoniae* encapsulados.
20. Alcoolismo, desnutrição, câncer e diabetes são fatores predisponentes para a pneumonia por *H. influenzae*.
21. *Mycoplasma pneumoniae* causa a pneumonia por micoplasma, que é uma doença endêmica.
22. A legionelose é causada pelo bastonete gram-negativo aeróbio *Legionella pneumophila*.
23. *Chlamydophila psittaci*, a bactéria que causa a psitacose (ornitose), é transmissível pelo contato com fezes e exsudatos de aves contaminados.
24. *Chlamydophila pneumoniae* causa pneumonia e é transmissível de pessoa a pessoa.
25. A *Coxiella burnetii*, um parasito intracelular obrigatório, causa a febre Q.

Melioidose (pp. 693-694)

26. A melioidose é causada pela bactéria *Burkholderia pseudomallei* e é transmissível por inalação, ingestão ou através de ferimentos por perfuração. Os sintomas incluem pneumonia, sepse e encefalite.

Doenças virais do sistema respiratório inferior (pp. 694-698)

Pneumonia viral (p. 695)

1. Um grande número de vírus pode causar pneumonia como uma complicação de infecções, como a *influenza* (gripe).
2. As etiologias normalmente não são identificadas no laboratório clínico, devido à dificuldade em isolar e identificar os vírus.

Vírus sincicial respiratório (RSV) (p. 695)

3. O RSV é a causa mais comum de pneumonia em lactentes.

Influenza (Gripe) (pp. 695-698)

4. A gripe é causada pelo vírus *influenza* e é caracterizada por calafrios, febre, cefaleia e dores musculares generalizadas.
5. As espículas de hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) projetam-se do envelope lipídico viral.
6. As linhagens virais são identificadas por diferenças antigênicas nas espículas HA e NA; elas também são divididas por diferenças antigênicas em seus revestimentos proteicos (A, B e C).
7. Os isolados virais são identificados por testes de inibição da hemaglutinação e por testes de imunofluorescência com anticorpos monoclonais.
8. Os desvios antigênicos que alteram a natureza antigênica das espículas HA e NA questionam a importância da imunidade natural. As alterações antigênicas menores são causadas por derivas antigênicas.
9. Os óbitos durante uma epidemia de gripe ocorrem geralmente por infecções bacterianas secundárias.
10. Vacinas multivalentes estão disponíveis para idosos e outros grupos de alto risco.
11. A amantadina e a rimantadina são fármacos profiláticos efetivos e curativos contra o vírus *influenza* A.

Doenças fúngicas do sistema respiratório inferior (pp. 698-702)

1. Os esporos fúngicos são facilmente inalados; eles podem germinar no trato respiratório inferior.
2. A incidência das doenças fúngicas vem aumentando nos últimos anos.
3. As micoses nas seções seguintes podem ser tratadas com anfotericina B.

Histoplasmose (pp. 698-699)

4. *Histoplasma capsulatum* causa uma infecção respiratória subclínica que apenas ocasionalmente progride para uma doença generalizada grave.
5. A doença é adquirida através da inalação de conídios transmissíveis pelo ar.
6. O isolamento do fungo ou sua identificação em amostras de tecido são necessários para o diagnóstico.

Coccidioidomicose (pp. 699-700)

7. A inalação de artroconídios de *Coccidioides immitis* transmissíveis pelo ar pode resultar em coccidioidomicose.

Pneumonia *por Pneumocystis* (pp. 700-701)

8. *Pneumocystis jirovecii* é encontrado nos pulmões de seres humanos saudáveis.
9. *P. jirovecii* causa doença em pacientes imunossuprimidos.

Blastomicose (blastomicose norte-americana) (p. 701)

10. *Blastomyces dermatitidis* é o agente causador da blastomicose.
11. A infecção se inicia nos pulmões e pode se disseminar, causando abscessos extensos.

Outros fungos envolvidos em doenças respiratórias (pp. 701-702)

12. Os fungos oportunistas podem causar doença respiratória em hospedeiros imunocomprometidos, sobretudo quando grandes números de esporos são inalados.
13. Entre estes fungos estão *Aspergillus*, *Rhizopus* e *Mucor*.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. DESENHE Mostre a localização das seguintes doenças: resfriado comum, difteria, coccidioidomicose, *influenza*, pneumonia, febre escarlate, tuberculose, tosse comprida.

2. Compare e contraste pneumonia por micoplasma e pneumonia viral.
3. Liste os agentes causadores, os sintomas e o tratamento de quatro doenças virais do sistema respiratório. Separe as doenças de acordo com a infecção que ocasionam nos tratos respiratórios superior ou inferior.
4. Complete a tabela a seguir:

Doença	Agente causador	Sintomas	Tratamento
Faringite estreptocócica			
Febre escarlate			
Difteria			
Coqueluche			
Tuberculose			
Pneumonia pneumocócica			
Pneumonia por *H. influenzae*			
Pneumonia por clamídia			
Otite média			
Legionelose			
Psitacose			
Febre Q			
Epiglotite			
Melioidose			

5. Em que condições os saprófitos *Aspergillus* e *Rhizopus* podem causar infecções?
6. Um paciente foi diagnosticado com pneumonia. Essa informação é suficiente para se iniciar um tratamento com agentes antimicrobianos? Sim ou não? Explique.
7. Liste o agente causador, o modo de transmissão e a área endêmica das doenças histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose e pneumonia por *Pneumocystis*.
8. Descreva brevemente os procedimentos e os resultados positivos do teste de tuberculina e o que significa um teste positivo.
9. Identifique as bactérias envolvidas em infecções respiratórias utilizando os seguintes resultados de exames laboratoriais:

Cocos gram-positivos
- Catalase-positivos: a. _____
- Catalase-negativos
  - Beta-hemolíticos, inibição por bacitracina: b. _____
  - Alfa-hemolíticos, inibição por optoquina: c. _____

Bastonetes gram-positivos
- Não álcool-ácido resistentes: d. _____
- Álcool-ácido resistentes: e. _____

Cocos gram-negativos: f. _____

Bastonetes gram-negativos
- Aeróbios
  - Cocobacilos: g. _____
  - Bastonetes
    - Crescem em ágar-nutriente: h. _____
    - Precisam de meios especiais: i. _____
- Anaeróbios facultativos
  - Cocobacilos: j. _____
- Parasitos intracelulares
  - Formam corpos elementares: k. _____
  - Não formam corpos elementares: l. _____
- Sem parede: m. _____

10. NOMEIE Esta bactéria gram-negativa aeróbia produz uma citotoxina traqueal que destrói as células ciliadas da traqueia.

Múltipla escolha

1. Um paciente apresenta febre, dificuldade de respirar, dor torácica, fluido nos alvéolos e um teste cutâneo de tuberculina positivo. Cocos gram-positivos são isolados do escarro. O tratamento recomendado é:
   a. fluoroquinolona.
   b. antitoxina.
   c. isoniazida.
   d. tetraciclinas.
   e. nenhuma das alternativas.
2. Nenhum patógeno bacteriano foi isolado do escarro de um paciente com pneumonia. A antibioticoterapia não foi bem-sucedida. A próxima etapa deveria ser:
   a. cultura para *Mycobacterium tuberculosis*.
   b. cultura para *Mycoplasma pneumoniae*.
   c. cultura para fungos.
   d. uma alteração nos antibióticos.
   e. nenhuma das alternativas; nada mais pode ser feito.

Combine as seguintes opções com as descrições de culturas nas questões 3 a 6:
   a. *Chlamydophila*.
   b. *Coccidioides*.
   c. *Histoplasma*.
   d. *Mycobacterium*.
   e. *Mycoplasma*.

3. A cultura de um paciente com pneumonia parece não ter crescido. Contudo, você consegue ver colônias quando a placa é examinada em um aumento de 100×.
4. A etiologia dessa pneumonia requer cultura de células.
5. O exame microscópico de uma biópsia de pulmão mostra células ovoides em macrófagos. Você suspeita que elas são a causa dos sintomas do paciente, mas em sua cultura cresce um organismo filamentoso.
6. O exame microscópico de uma biópsia de pulmão mostra esférulas.
7. Em São Francisco, dez técnicos de cuidados de saúde animal desenvolveram pneumonia duas semanas após 130 cabras terem sido transferidas para o abrigo de animais onde eles trabalhavam. Qual das seguintes opções é *falsa*?
   a. O diagnóstico é realizado por meio da cultura do escarro em ágar-sangue.
   b. A causa é *Coxiella burnetii.*
   c. A bactéria produz endósporos.
   d. A doença foi transmitida por aerossóis.
   e. O diagnóstico é realizado por meio de testes de fixação de complemento para anticorpos.
8. Qual dos seguintes leva a todo o resto?
   a. Estágio catarral.
   b. Tosse.
   c. Perda de cílios.
   d. Acúmulo de muco.
   e. Citotoxina traqueal.

Combine as seguintes opções com as afirmativas nas questões 9 e 10:

   a. *Bordetella pertussis*.
   b. *Corynebacterium diphtheriae*.
   c. *Legionella pneumophila*.
   d. *Mycobacterium tuberculosis*.
   e. nenhuma das alternativas.

9. Causa a formação de uma membrana na garganta.
10. Resistente à destruição por fagócitos.

Análise

1. Diferencie *S. pyogenes* causando faringite estreptocócica e *S. pyogenes* causando febre escarlate.
2. Por que a vacina contra a gripe (*influenza*) pode ser menos efetiva que outras vacinas?
3. Explique por que não seria prático incluir vacinas contra o resfriado e a gripe nas vacinações obrigatórias da infância.

Aplicações clínicas e avaliação

1. Em agosto, um jovem de 24 anos do Estado norte-americano da Virgínia apresentou dificuldade para respirar e infiltrados nos lobos bilaterais 2 meses após dirigir pela Califórnia. Durante a avaliação inicial, suspeitou-se de pneumonia típica e ele foi tratado com antibióticos. Os esforços para diagnosticar a pneumonia não tiveram sucesso. Em outubro, uma massa laríngea foi detectada e houve suspeita de câncer de laringe; o tratamento com esteroides e broncodilatadores não resultou em melhora. Detectou-se, por meio de biópsia de pulmão e laringoscopia, tecido granular difuso. O paciente foi tratado com anfotericina B e teve alta após 5 dias. Qual era a doença? O que poderia ter sido feito de modo diferente para reduzir o período de recuperação do paciente de 3 meses para 1 semana?
2. Durante um período de 6 meses, 72 membros da equipe de uma clínica obtiveram testes de tuberculina positivos. Um estudo de casos-controle foi realizado para determinar a fonte mais provável da infecção por *M. tuberculosis* entre a equipe. No total, 16 casos e 34 controles tuberculina-negativos foram comparados. O isetionato de pentamidina não é usado para o tratamento da tuberculose. Qual doença provavelmente estava sendo tratada com esse fármaco? Qual é a fonte mais provável da infecção?

	Casos	Controle
Trabalha ≥ 40 h/semana	100%	62%
Na sala durante terapia com isetionato de pentamidina em aerossol para pacientes com tuberculose	31	3
Contato com pacientes	94	94
Almoço na sala de descanso da equipe	38	35
Residente do oeste de Palm Beach	75	65
Sexo feminino	81	77
Tabagista	6	15
Contato com enfermeira diagnosticada com tuberculose	15	12
Em sala não ventilada durante a coleta de amostras de escarro positivas para tuberculose	13	8

3. Em um período de 2 semanas, 8 crianças em um berçário de cuidados intensivos (BCI) desenvolveram pneumonia causada pelo vírus sincicial respiratório (RSV, de *respiratory syncytial virus*). Um ensaio de triagem de fixação de complemento (FC) e ELISA para antígenos virais foram realizados para o diagnóstico de possíveis infecções. Os pacientes RSV-positivos foram alojados em uma sala separada. Uma menina de 2 semanas de idade do berçário de recém-nascidos, adjacente ao BCI, também desenvolveu uma infecção pelo RSV. A fim de interromper o surto, testes de FC e ELISA direto foram realizados em 10 membros da equipe de funcionários do BCI. Os ensaios de ELISA para antígenos virais se apresentaram negativos; os títulos do RSV determinados pelo teste de FC são mostrados abaixo.

Equipe	Título do RSV
A	0
B	64
C	32
D	128
E	256
F	0
G	0
H	32
I	32
J	16

Comente sobre a provável fonte deste surto. Explique a discrepância aparente entre os resultados do teste de FC e os do ELISA. Como as infecções pelo RSV em berçários podem ser prevenidas?

Na clínica

Como enfermeira(o) de saúde pública do seu município, você atende uma mulher que apresentou gastrenterite aguda após jantar em um restaurante local com amigos. Você entrevistou as pessoas que compareceram ao jantar e confirmou que três, das sete presentes na festa, consumiram sopa de mariscos da Nova Inglaterra. Uma a quatro horas após o consumo da sopa, os três apresentaram um início de náuseas e vômitos, que duraram de 24 a 48 horas. As quatro pessoas que não haviam consumido a sopa não ficaram doentes. O restaurante manteve a sopa de mariscos a 39°C para os serviços de almoço e jantar.

Dica: faça uma lista das doenças transmissíveis por alimentos abordadas neste capítulo para relacionar a este caso.

25

Doenças microbianas do sistema digestório

As doenças microbianas do sistema digestório perdem somente para as doenças respiratórias como causas de doença nos Estados Unidos. Muitas dessas doenças resultam da ingestão de alimentos ou água contaminados com microrganismos patogênicos ou suas toxinas. Esses patógenos geralmente penetram no alimento ou suprimento de água após serem disseminados nas fezes de pessoas ou animais infectados por eles. Portanto, as doenças microbianas do sistema digestório são geralmente transmissíveis por um **ciclo fecal-oral**. Esse ciclo é interrompido por práticas efetivas de saneamento e manuseio de alimentos. Métodos modernos de tratamento de efluentes e desinfecção da água são essenciais. Há ainda um aumento da conscientização acerca da necessidade de desenvolvimento de novos testes que possam detectar rapidamente e de maneira confiável os patógenos nos alimentos (mercadoria perecível).

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estima que ocorram cerca de 76 milhões de casos de doenças transmissíveis por alimentos, resultando em cerca de 5 mil mortes por ano nos Estados Unidos. Como a maioria dos produtos alimentares consumidos nos Estados Unidos – principalmente frutas e vegetais – é cultivada em países com padrões sanitários deficientes, espera-se que surtos de doenças de origem alimentar devido a patógenos importados aumentem. Algumas *Escherichia coli* causam doenças, produzindo uma toxina, chamada de Shiga. As bactérias (mostradas na fotografia) que produzem essas toxinas são chamadas de *E. coli* produtoras de toxina Shiga (STEC, de *Shiga toxin-producing E. coli*). Uma infecção por STEC é descrita no Caso clínico deste capítulo.

As bactérias *Escherichia coli* são membros essenciais da microbiota, a menos que produzam uma toxina, como a toxina Shiga produzida por *E. coli* O157:H7.

Estrutura e função do sistema digestório

OBJETIVO DO APRENDIZADO

25-1 Nomear as estruturas do sistema digestório que entram em contato com os alimentos.

O **sistema digestório** é essencialmente uma estrutura tubular, o *trato gastrintestinal* (*GI*) ou *canal alimentar*, que inclui a boca, a faringe (garganta), o esôfago (tubo alimentar que leva ao estômago), o estômago e os intestinos delgado e grosso. Ele também inclui *estruturas acessórias*, como dentes e língua. Outras estruturas acessórias, como as glândulas salivares, o fígado, a vesícula biliar e o pâncreas situam-se fora do trato GI e produzem secreções que são transportadas por ductos até ele (**Figura 25.1**).

O objetivo do sistema digestório é digerir os alimentos, isto é, degradá-los em moléculas menores que possam ser captadas e utilizadas pelas células do corpo. Em um processo, denominado *absorção*, esses produtos finais da digestão passam do intestino delgado ao sangue ou linfa para distribuição às células corporais. Então, o alimento move-se pelo intestino grosso, onde a água, as vitaminas e os nutrientes são absorvidos. No curso de uma vida com duração média, cerca de 25 toneladas de alimentos passam através do trato GI. Os sólidos não digeridos resultantes, chamados de *fezes*, são eliminados do corpo pelo ânus. Os gases intestinais, ou *flatos,* são uma mistura de nitrogênio do ar deglutido e dióxido de carbono, hidrogênio e metano produzidos pelos micróbios. Em média, produzimos de 0,5 a 2 L de gases por dia.

Existe também uma relação entre o sistema digestório e o sistema imune. As primeiras bactérias a colonizarem o trato gastrintestinal de um lactente moldam a resposta imune, de modo que ela seja favorável à sua própria sobrevivência, uma vez que o sistema imune reage, então, contra antígenos nocivos e ignora aqueles que não o são. Ao longo da vida, a mucosa intestinal é desafiada continuamente pelos antígenos da microbiota intestinal e dos alimentos ingeridos. Como consequência, cerca de 80% do sistema imune está localizado no trato intestinal, sobretudo no intestino delgado. Esse tecido linfoide frouxamente organizado e estruturas, como os linfonodos e as placas de Payer, são coletivamente chamados de *tecido linfoide associado ao intestino* (*GALT*, de *gut-associated lymphoid tissue*).

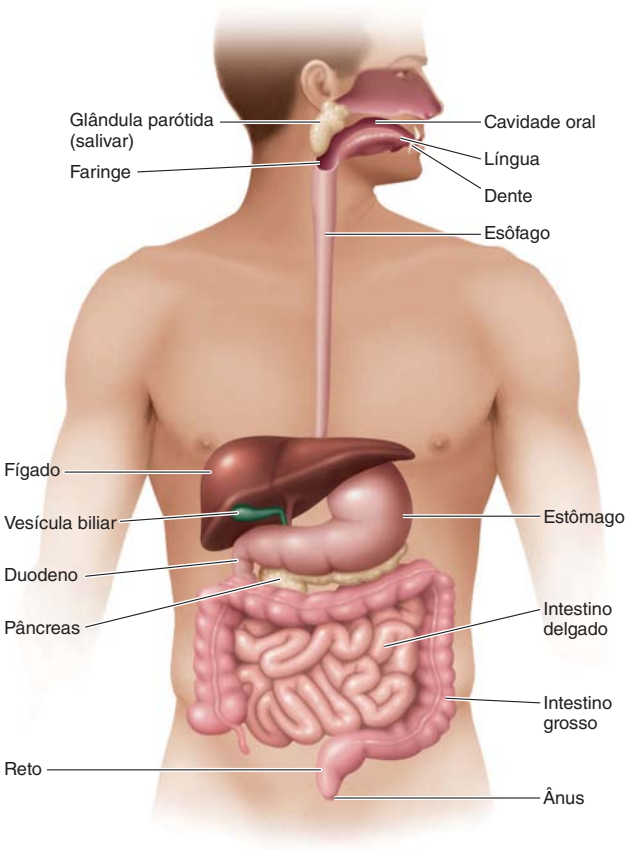


Figura 25.1 O sistema digestório humano.

P Onde os microrganismos normalmente são encontrados no sistema digestório?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Pequenas explosões ocorreram quando um cirurgião utilizou instrumentos que produziam faíscas para a remoção de pólipos intestinais. O que era inflamável? **25-1**

Caso clínico: uma surpresa de aniversário

Nadia Abramovic está preocupada com sua filha de 5 anos, Anna. A semana se iniciou como qualquer outra; na verdade, Anna ainda estava animada com a sua festa de aniversário, que havia acontecido na semana anterior. Mas nos últimos dois dias, Anna tem estado pálida e apática, reclamando de dor de estômago. Ao observar que Anna apresenta diarreia sanguinolenta e viscosa, a Sra. Abramovic imediatamente liga para o pediatra e marca uma consulta. O pediatra de Anna envia uma amostra de fezes para o laboratório local para uma cultura bacteriana.

Como o laboratório realizará o teste para a etiologia da doença de Anna? Leia mais para descobrir.

708 718 724 731 739

Microbiota normal do sistema digestório

OBJETIVO DO APRENDIZADO

25-2 Identificar as porções do trato gastrintestinal que normalmente têm microbiota.

As bactérias povoam densamente a maioria do sistema digestório. Na boca, cada mililitro de saliva pode conter milhões de

bactérias. O estômago e o intestino delgado apresentam relativamente poucos microrganismos, devido ao ácido clorídrico produzido pelo estômago e ao rápido movimento dos alimentos no intestino delgado. Em contrapartida, o intestino grosso possui uma enorme população microbiana, excedendo 100 bilhões de bactérias por grama de fezes. (Até 40% da massa fecal são compostas por material celular microbiano.) A população do intestino grosso é composta principalmente de anaeróbios e anaeróbios facultativos. A maioria dessas bactérias auxilia na degradação enzimática dos alimentos, principalmente muitos polissacarídeos que, de outra forma, não seriam digeríveis. Algumas delas sintetizam vitaminas úteis.

É importante se compreender que o alimento ao passar pelo trato GI, embora esteja em contato com o corpo, permanece fora dele. Diferentemente do exterior do corpo, como a pele, o trato GI é adaptado para absorver os nutrientes que passam através dele. Contudo, ao mesmo tempo em que os nutrientes são absorvidos pelo trato GI, micróbios prejudiciais ingeridos nos alimentos e na água devem ser impedidos de invadir o corpo. Um fator importante nessa defesa é o conteúdo altamente ácido do estômago, que elimina muitos micróbios ingeridos, potencialmente prejudiciais.

O intestino delgado também contém importantes defesas antimicrobianas, mais significativamente, milhões de células especializadas preenchidas por grânulos, chamadas de *células de Paneth*. Elas são capazes de fagocitar as bactérias e também produzem proteínas antibacterianas, chamadas de *defensivas* (ver peptídeos antimicrobianos, p. 462), e a enzima antibacteriana *lisozima*.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como a microbiota normal é confinada à boca e ao intestino grosso? **25-2**

Doenças bacterianas da boca

OBJETIVO DO APRENDIZADO

25-3 Descrever os eventos que levam à formação das cáries dentárias e da doença periodontal.

A boca, que é a entrada para o sistema digestório, fornece um ambiente que sustenta uma grande e variada população microbiana.

Cáries dentárias (decaimento dentário)

Os dentes, diferentemente de outras superfícies exteriores do corpo, são rígidos, e as células não se destacam de sua superfície (**Figura 25.2**). Isso permite o acúmulo de massas de microrganismos e seus produtos. Esses acúmulos, chamados de **placas dentárias**, são um tipo de biofilme (ver p. 156, no Capítulo 6) e estão intimamente envolvidos na formação das **cáries dentárias**, ou decaimento dentário.

As bactérias orais convertem a sacarose e outros carboidratos em ácido láctico, que, por sua vez, ataca o esmalte dos dentes. A população microbiana sobre e em torno dos dentes é muito complexa. Com base em métodos de identificação ribossomal (ver discussão sobre FISH, p. 283, no Capítulo 10), mais de 700 espécies de bactérias foram identificadas na cavidade oral. Provavelmente, a bactéria *cariogênica* (que causa cáries) mais importante é *Streptococcus mutans*, um coco gram-positivo que apresenta características de virulência significativas (**Figura 25.3a**). *S. mutans* é capaz de metabolizar uma ampla variedade de carboidratos, tolera um alto nível de acidez e sintetiza *dextrana*, um polissacarídeo viscoso de moléculas de glicose que é um fator importante na formação da placa dentária (Figura 25.3b). Algumas outras espécies de estreptococos também são cariogênicas, porém desempenham um papel de menor importância na iniciação das cáries.

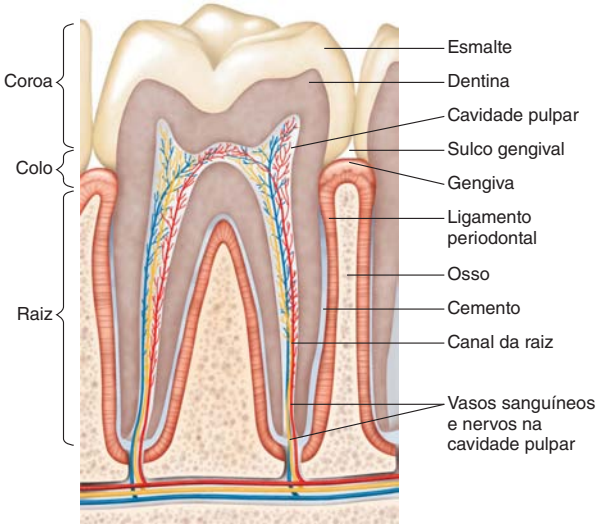


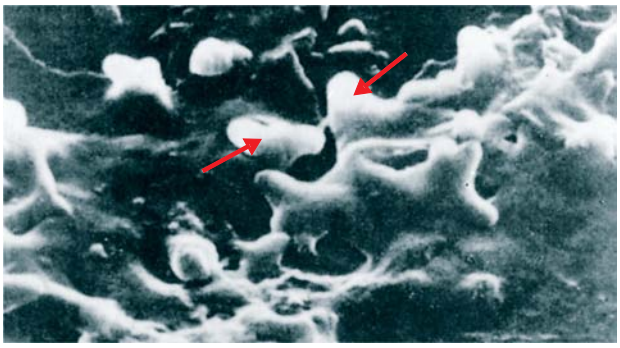
Figura 25.2 Dente humano saudável.

P Como um biofilme pode se acumular nos dentes?

O início de uma cárie depende da ligação de *S. mutans* ou outros estreptococos ao dente. Essas bactérias não se aderem ao dente limpo, mas, dentro de minutos, um dente recém-escovado torna-se recoberto por uma película (filme fino) de proteínas da saliva. Dentro de algumas horas, as bactérias cariogênicas estabelecem-se nessa película e iniciam a produção de dextrana (ver Figura 25.3b). Na produção de dextrana, as bactérias inicialmente hidrolisam a sacarose em seus componentes monossacarídeos, frutose e glicose. A enzima glicosiltransferase, então, organiza as moléculas de glicose em dextrana. A frutose residual é o açúcar primário fermentado em ácido láctico. O acúmulo de bactérias e dextrana aderido aos dentes compõe a placa dentária.

A população bacteriana da placa pode abrigar mais de 400 espécies, mas é composta predominantemente de estreptococos e membros filamentosos do gênero *Actinomyces*. (Os depósitos mais antigos e calcificados de placas são chamados de *cálculo dentário*, ou *tártaro*.) S. *mutans* favorece especialmente os sulcos ou outros locais nos dentes protegidos da ação dispersiva da mastigação ou da ação de lavagem de cerca de um litro de saliva produzido na boca por dia. Nas áreas protegidas dos dentes, os acúmulos de placa podem ter várias centenas de células de espessura. Como a placa não é muito permeável

(a) *S. mutans* crescendo em caldo de glicose. MEV 1 μm



(b) *S. mutans* crescendo em caldo de sacarose; observe o acúmulo de dextrana. As setas indicam as células de *S. mutans*. MEV 1 μm

Figura 25.3 ***Streptococcus mutans.*** A dextrana permite que *S. mutans* se fixe ao dente.

P O que torna a placa dentária um tipo de biofilme?

à saliva, o ácido láctico produzido pelas bactérias não é diluído ou neutralizado, rompendo o esmalte dos dentes ao qual a placa se adere.

Embora a saliva contenha nutrientes que estimulam o crescimento bacteriano, ela também apresenta substâncias antimicrobianas, como a *lisozima*, que auxilia na proteção das superfícies dentárias expostas. Alguma proteção também é fornecida pelo *fluido crevicular*, exsudato tecidual que flui nos sulcos gengivais (ver Figura 25.2) e é mais parecido em sua composição com o soro do que com a saliva. Ele protege os dentes devido à sua ação de lavagem, suas células fagocíticas e seu conteúdo de imunoglobulina.

A produção localizada de ácido dentro dos depósitos de placa dentária resulta no amolecimento gradual do *esmalte* externo. Um esmalte pobre em fluoreto é mais suscetível aos efeitos do ácido. Essa é a razão para a fluoretação da água e das pastas de dente, que tem sido um fator importante no declínio das cáries dentárias nos Estados Unidos.

Os estágios das cáries dentárias são mostrados na **Figura 25.4**. Se a penetração inicial do esmalte pelas cáries não é tratada, as bactérias podem penetrar no interior do dente. A composição da população bacteriana envolvida na disseminação da área cariada do esmalte até a *dentina* é totalmente diferente da população que inicia a cárie. Os microrganismos dominantes são bastonetes gram-positivos e bactérias filamentosas; *S. mutans* está presente apenas em pequenos números. Embora antigamente fosse considerado a causa das cáries dentárias, *Lactobacillus* spp., na verdade, não desempenha qualquer papel no início do processo. Todavia, esses produtores muito prolíficos de ácido láctico são importantes no avanço da cárie, uma vez que ela se torna estabelecida.

A área cariada eventualmente avança até a *polpa* (ver Figura 25.4), que se conecta com os tecidos da mandíbula e contém o suprimento sanguíneo e as células nervosas. Quase todos os membros da microbiota normal da boca podem ser isolados da polpa e das raízes infectadas. Uma vez que esse estágio é atingido, um tratamento de canal é necessário para remover o tecido infectado e morto e para fornecer acesso aos antimicrobianos que suprimem a infecção. Se não for tratada, a infecção pode avançar do dente aos tecidos moles, produzindo abscessos dentários causados por populações bacterianas mistas, que contêm muitos anaeróbios.

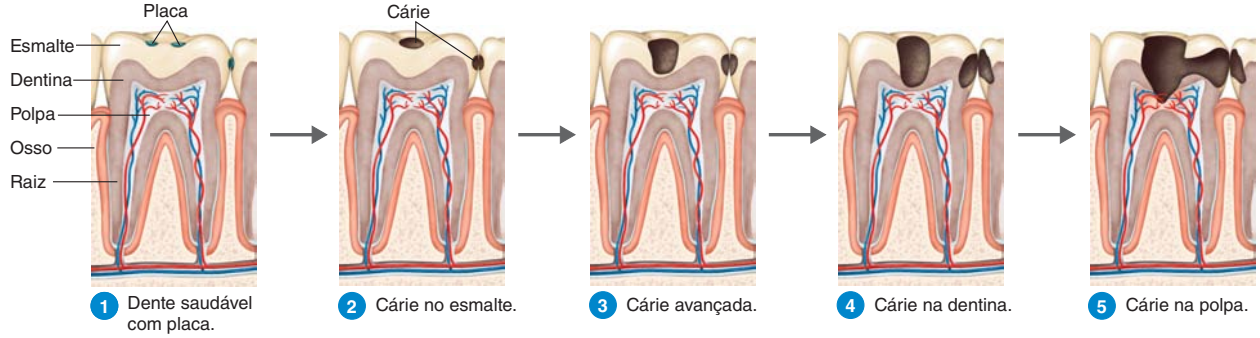


Figura 25.4 **Os estágios da cárie dentária.** 1 Dente com acúmulo de placa em áreas de difícil higienização. 2 A cárie começa à medida que o esmalte é atacado por ácidos formados por bactérias. 3 A cárie avança através do esmalte. 4 A cárie avança para a dentina. 5 A cárie penetra na polpa e pode formar abscessos nos tecidos que circundam a raiz.

P Como a formação da placa contribui para a cárie dentária?

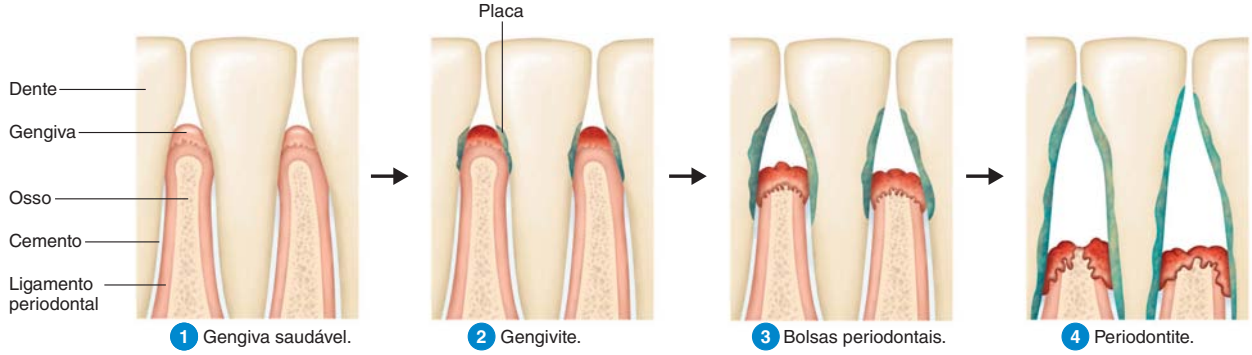


Figura 25.5 Os estágios da doença periodontal. 1 Dentes firmemente ancorados por osso e gengiva saudáveis. 2 Toxinas na placa irritam as gengivas, causando gengivite. 3 Bolsas periodontais se formam à medida que o dente se separa da gengiva. 4 A gengivite progride para periodontite. As toxinas destroem a gengiva, o osso que suporta o dente e o cemento que protege a raiz.

P Qual a causa da "escova de dente cor-de-rosa"?

Embora as cáries dentárias provavelmente estejam entre as doenças infecciosas mais comuns em seres humanos hoje, eram raras no mundo ocidental até meados do século XVII. Em restos humanos de tempos mais antigos, somente cerca de 10% dos dentes continham cáries. A introdução do açúcar de mesa, ou sacarose, na dieta está altamente correlacionada ao nível atual de cáries no mundo ocidental. Estudos demonstraram que a sacarose, um dissacarídeo composto de glicose e frutose, é muito mais cariogênica que a glicose ou a frutose individualmente (ver Figura 25.3). Pessoas que seguem dietas ricas em amido (o amido é um polissacarídeo da glicose) têm baixa incidência de cárie dentária, a menos que a sacarose também seja uma parte significativa da dieta. A contribuição das bactérias para a cárie dentária foi demonstrada por experimentos com animais livres de germes. Esses animais não desenvolvem cáries, mesmo quando alimentados com uma dieta rica em sacarose destinada a estimular a sua formação.

A presença da sacarose é constante na dieta ocidental moderna. Contudo, se a sacarose for ingerida somente nas refeições regulares, os mecanismos protetores e de reparo do corpo geralmente não são sobrecarregados. A sacarose que é ingerida entre as refeições é a mais nociva aos dentes. Os açúcares alcoólicos como o manitol, o sorbitol e o xilitol não são cariogênicos. Aparentemente, o xilitol inibe o metabolismo de carboidrato de *S. mutans*. É por isso que esses açúcares alcoólicos são utilizados para adoçar balas e goma de mascar "sem açúcar".

As melhores estratégias para prevenir a cárie dentária são uma ingestão mínima de sacarose; escovação, uso de fio dental e limpeza profissional para remoção da placa; e o uso de fluoreto. A remoção profissional da placa e do tártaro em intervalos regulares retardam a progressão para doença periodontal.

Doença periodontal

Mesmo as pessoas que previnem a cárie dentária podem, anos mais tarde, perder os seus dentes devido à **doença periodontal**, termo que indica uma série de condições caracterizadas por inflamação e degeneração das estruturas que oferecem suporte para os dentes (**Figura 25.5**). As raízes dos dentes são protegidas por um revestimento de tecido conectivo especializado, denominado *cemento.* À medida que as gengivas se retraem com a idade ou pela escovação excessivamente agressiva, a formação de cáries no cemento torna-se mais comum.

Gengivite

Em muitos casos de doença periodontal, a infecção é restrita às *gengivas*. Esta inflamação resultante, chamada de **gengivite**, é caracterizada por sangramento das gengivas durante a escovação dos dentes (ver Figura 25.5). Essa é uma condição vivenciada por pelo menos metade da população adulta. Demonstrou-se experimentalmente que a gengivite surge em poucas semanas se a escovação é interrompida, o que permite o acúmulo de placa. Uma variedade de estreptococos, actinomicetos e bactérias anaeróbias gram-negativas predomina nessas infecções.

Periodontite

A gengivite pode progredir para uma condição crônica, chamada de **periodontite**, condição insidiosa que, em geral, causa pouco desconforto. Cerca de 35% dos adultos sofrem de periodontite, que está aumentando em incidência à medida que mais pessoas conservam seus dentes na velhice. As gengivas apresentam-se inflamadas e sangram facilmente. Muitas vezes é observada a formação de pus nas *bolsas periodontais* que circundam os dentes (ver Figura 25.5). À medida que a infecção continua, ela avança em direção às pontas da raiz. O osso e o tecido que sustentam os dentes são destruídos, levando, por fim, ao afrouxamento e à perda dos dentes. Numerosas bactérias de muitos tipos diferentes, principalmente espécies de *Porphyromonas*, são encontradas nessas infecções; o dano tecidual é induzido por uma resposta inflamatória à presença dessas bactérias. A periodontite pode ser tratada eliminando-se cirurgicamente as bolsas periodontais.

A **gengivite ulcerativa necrosante aguda**, também denominada **doença de Vincent** ou **boca de trincheira**, é uma das infecções bucais graves mais comuns. A doença causa tanta dor que dificulta a mastigação normal. Mau hálito (halitose) também acompanha a infecção. Entre as bactérias normalmente associadas a essa condição está *Prevotella intermedia*, presente em cerca

DOENÇAS EM FOCO 25.1

Doenças bacterianas da boca

A maioria dos adultos tem sinais de doenças gengivais, e cerca de 14% dos adultos norte-americanos com idades entre 45 a 54 anos apresentam um caso grave. Use a tabela a seguir para identificar as infecções que podem causar feridas persistentes, edema, vermelhidão ou sangramento da gengiva, bem como dor de dente ou sensibilidade e mau hálito.

Este bastonete gram-negativo cultivado em ágar-sangue é o responsável por aproximadamente um quarto dos casos.

Doença	Patógeno	Sintomas	Tratamento	Prevenção
Cáries dentárias	Principalmente *Streptococcus mutans*	Descoloração ou perfuração no esmalte dentário	Remoção da área deteriorada	Escovação, uso de fio dental, redução de sacarose na dieta
Doença periodontal	Vários, principalmente *Porphyromonas* spp.	Sangramento de gengiva, bolsões de pus	Remoção da área lesionada, antibióticos	Remoção da placa
Gengivite ulcerativa necrosante aguda	*Prevotella intermedia*	Mastigação dolorida, halitose	Remoção da área lesionada, metronidazol	Escovação, uso de fio dental

de 24% dos isolados. Uma vez que esses patógenos são geralmente anaeróbios, o tratamento com agentes oxidantes, debridamento e a administração de metronidazol ou anticorpos pode ser temporariamente efetivo. As doenças bacterianas da boca estão resumidas em Doenças em foco 25.1.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os doces e as gomas de mascar "sem açúcar", os quais, na verdade, contém açúcares alcoólicos, não são considerados cariogênicos? **25-3**

Doenças bacterianas do sistema digestório inferior

OBJETIVO DO APRENDIZADO

25-4 Listar os agentes causadores, os alimentos suspeitos, os sinais e os sintomas e os tratamentos da intoxicação alimentar por estafilococos, da shigelose, da salmonelose, da febre tifoide, do cólera, da gastrenterite e da doença da úlcera péptica.

As doenças do sistema digestório são essencialmente de dois tipos: infecções e intoxicações.

Uma **infecção** ocorre quando um patógeno entra no trato GI e se multiplica. Os microrganismos podem penetrar na mucosa intestinal e crescer ali, ou podem passar para outros órgãos sistêmicos. As **células M** (M, de *microfold*-células com micropregas) translocam antígenos e microrganismos para o outro lado do epitélio, onde podem entrar em contato com os tecidos linfoides (placas de Peyer) para iniciar uma resposta imune (ver p. 479, Figura 17.9 e Figura 25.7). Infecções do trato GI são caracterizadas por um atraso no aparecimento dos distúrbios gastrintestinais enquanto o patógeno aumenta em número ou afeta o tecido invadido. Em geral, também há a ocorrência de febre, uma das respostas do corpo a um organismo infeccioso.

Alguns patógenos causam doença pela formação de toxinas que afetam o trato GI. Uma **intoxicação** é causada pela ingestão de uma toxina pré-formada. A maioria das intoxicações, como aquelas causadas por *Staphylococcus aureus*, é caracterizada pelo aparecimento súbito (em geral em apenas algumas horas) de sintomas de distúrbios GI. A febre é um dos sintomas menos frequentes.

Ambas, infecções e intoxicações, frequentemente causam *diarreia*, quadro que a maioria de nós já vivenciou. A diarreia grave acompanhada de sangue ou muco é chamada de **disenteria**. Ambos os tipos de doenças do sistema digestório também são frequentemente acompanhadas de *cólicas abdominais*, *náuseas* e *vômitos*. A diarreia e o vômito são mecanismos de defesa projetados para livrar o corpo de materiais prejudiciais.

O termo geral **gastrenterite** é aplicado a doenças que causam inflamação da mucosa gástrica e intestinal. O botulismo é um caso especial de intoxicação, uma vez que a ingestão da toxina pré-formada afeta o sistema nervoso, em vez do trato GI (ver Capítulo 22, p. 614).

Nos países em desenvolvimento, a diarreia é o principal fator associado à mortalidade infantil. Aproximadamente uma criança em cada quatro morre antes dos 5 anos de idade. Estima-se que a mortalidade por diarreia na infância poderia ser redu-

zida à metade pela *terapia de reidratação oral* (reposição de fluidos e eletrólitos). Essa solução (geralmente composta por cloreto de sódio, cloreto de potássio, glicose e bicarbonato de sódio) é destinada à reposição do líquido e dos eletrólitos perdidos. Essas soluções são vendidas no departamento de suprimentos infantis de muitas farmácias. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu uma recomendação relacionada à reposição das perdas de zinco durante episódios de diarreia pela administração de comprimidos de zinco. Isso tem reduzido a duração e a severidade dos episódios de diarreia e até mesmo auxiliado na prevenção de episódios futuros por 2 ou 3 meses. Os departamentos de saúde pública frequentemente determinam a incidência de diarreia na população pelos relatórios semanais das vendas das preparações de reidratação oral.

As doenças do sistema digestório são frequentemente relacionadas à ingestão de alimentos.

Intoxicação alimentar estafilocócica (enterotoxicose estafilocócica)

Uma das principais causas de gastrenterite é a **intoxicação alimentar estafilocócica**, intoxicação causada pela ingestão de uma enterotoxina produzida por *S. aureus*. Os estafilococos são comparativamente resistentes aos estresses ambientais, conforme discutido na página 309. Eles também possuem uma resistência bastante alta ao calor; as células vegetativas podem tolerar 60°C por meia hora. Sua resistência à dessecação e à radiação os auxilia na sobrevivência em superfícies cutâneas. A resistência a pressões osmóticas elevadas os auxilia a crescer em alimentos, como o presunto defumado, em que uma alta pressão osmótica dos sais inibe o crescimento de competidores.

S. aureus frequentemente habita as passagens nasais, a partir das quais contamina as mãos. Ele também é uma causa frequente de lesões cutâneas nas mãos. Dessas fontes, pode facilmente penetrar no alimento. Se os micróbios forem incubados no alimento, uma situação chamada de **abuso de temperatura**, eles reproduzem-se e liberam uma enterotoxina. Esses eventos, que levam a surtos de intoxicação estafilocócica, são ilustrados na **Figura 25.6**.

S. *aureus* produz várias toxinas que causam danos aos tecidos ou aumentam a virulência do microrganismo. A produção da toxina do tipo sorológico A (que é responsável pela maioria dos casos) frequentemente é correlacionada com a produção de uma enzima que coagula o plasma sanguíneo. Essas bactérias são descritas como *coagulase-positivas*. Nenhum efeito patogênico direto pode ser atribuído à enzima, mas ela é útil na tentativa de identificação dos tipos que provavelmente são virulentos.

Em geral, uma população de cerca de 1 milhão de bactérias por grama de alimento produzirá enterotoxina suficiente para causar doença. O crescimento do micróbio é facilitado se os microrganismos competidores no alimento forem eliminados – pelo cozimento, por exemplo. Também é mais provável que o micróbio cresça se as bactérias competidoras forem inibidas por uma pressão osmótica maior do que a normal ou por um nível de umidade relativamente baixo. *S. aureus* tende a crescer excessivamente em relação à maioria das bactérias competidoras sob essas condições.

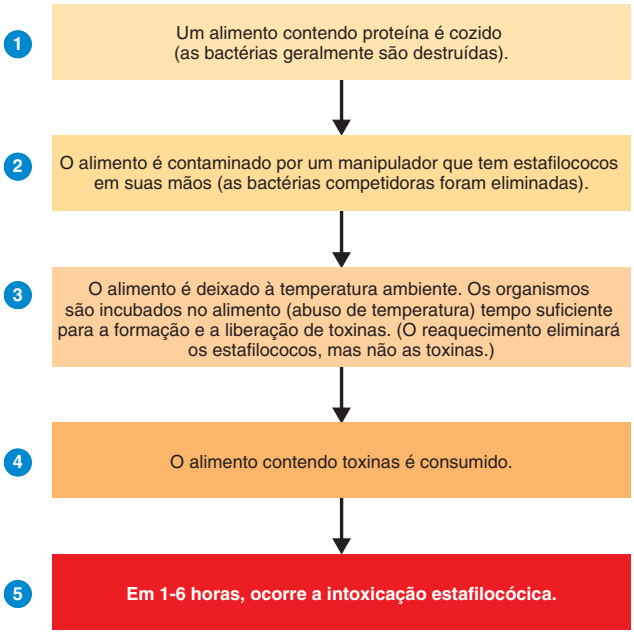


Figura 25.6 Sequência de eventos em um surto típico de intoxicação alimentar estafilocócica.

P Como a intoxicação estafilocócica difere de uma doença transmissível por alimentos causada por vírus?

Pudins, tortas de creme e presunto são exemplos de alimentos de alto risco. Os micróbios competidores são minimizados em pudins pela alta pressão osmótica do açúcar e pelo cozimento. No presunto, eles são inibidos por agentes de cura, como os sais e os conservantes. Como a contaminação dos alimentos pelos manipuladores não pode ser completamente evitada, o método mais confiável de prevenção da intoxicação alimentar estafilocócica consiste em uma refrigeração adequada durante a estocagem, a fim de impedir a formação da toxina. A toxina em si é estável ao calor e pode sobreviver a até 30 minutos de cozimento. Portanto, uma vez formada, a toxina não é destruída quando o alimento é reaquecido, embora as bactérias sejam destruídas.

A taxa de mortalidade da intoxicação alimentar estafilocócica é quase zero entre pessoas consideradas saudáveis, mas pode ser significativa em indivíduos enfraquecidos, como os residentes de clínicas geriátricas.

O diagnóstico da intoxicação alimentar estafilocócica geralmente é baseado nos sintomas, em especial o curto período de incubação, característico da intoxicação. Se o alimento não foi reaquecido, indicando que as bactérias não foram destruídas, o patógeno pode ser recuperado e cultivado. Os isolados de *S. aureus* podem ser testados por *fagotipagem*, um método usado para rastrear a fonte da contaminação (ver Figura 10.13, p. 280). Essas bactérias crescem bem em cloreto de sódio a 7,5%, de forma que essa concentração frequentemente é usada em meios para seu isolamento seletivo. Os estafilococos patogênicos, em geral, fermentam manitol, produzem hemolisinas e coagulase e

formam colônias amarelo-ouro. Quando crescem nos alimentos, eles não provocam nenhuma deterioração evidente. Detectar a toxina em amostras de alimento sempre foi um problema; pode haver somente 1 a 2 nanogramas em 100 g de alimento. Métodos sorológicos confiáveis tornaram-se comercialmente disponíveis apenas recentemente.

Shigelose (disenteria bacilar)

As infecções bacterianas, como a salmonelose e a shigelose, geralmente têm períodos de incubação mais longos (de 12 horas a 2 semanas) que as intoxicações bacterianas, refletindo o tempo necessário para o microrganismo crescer no hospedeiro. As infecções bacterianas com frequência são caracterizadas por febre, indicando a resposta do hospedeiro à infecção.

A **shigelose**, também conhecida como **disenteria bacilar** para diferenciá-la da disenteria amebiana (p. 735), é uma forma severa de diarreia causada por um grupo de bastonetes gram-negativos anaeróbios facultativos do gênero *Shigella*. O gênero é assim denominado em homenagem ao microbiologista japonês Kiyoshi Shiga. As bactérias não têm nenhum reservatório natural nos animais e se disseminam apenas de pessoa a pessoa. Surtos são mais frequentemente observados em famílias, creches e cenários similares.

Existem quatro espécies patogênicas de Shigella: *S. sonnei*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri* e *S. boydii*. Essas bactérias são residentes somente do trato intestinal de seres humanos, chimpanzés e macacos. Elas estão intimamente relacionadas à *E. coli* patogênica.

A espécie mais comum nos Estados Unidos é a *S. sonnei*; ela causa uma disenteria relativamente leve. Muitos casos da chamada diarreia dos viajantes podem ser formas leves de shigelose. No outro extremo, a infecção por *S. dysenteriae* frequentemente resulta em disenteria grave e prostração. A toxina responsável é surpreendentemente virulenta e é conhecida como **toxina Shiga** (ver *E. coli* entero-hemorrágica, p. 719). *S. dysenteriae*, felizmente, é a espécie menos comum de *Shigella* patogênica nos Estados Unidos.

A dose infecciosa requerida para causar doença é pequena; as bactérias não são muito afetadas pela acidez do estômago. Elas proliferam até números imensos no intestino delgado, porém o principal sítio da doença é o intestino grosso. Nesse local, as bactérias fixam-se a determinadas células epiteliais, as células M (p. 479). As projeções membranosas que circundam as células M captam as bactérias para o interior das células. (Similar à invasão por *Salmonella*, mostrada na Figura 15.2.) As bactérias se multiplicam na célula e rapidamente se disseminam para as células vizinhas, produzindo toxina Shiga, que causa a destruição dos tecidos (**Figura 25.7**). A disenteria é o resultado dos danos às paredes intestinais.

A shigelose pode causar até 20 evacuações em um dia. Os sintomas adicionais de infecção são cólicas abdominais e febre. As bactérias *Shigella* raramente invadem a corrente sanguínea. Os macrófagos não somente falham em destruir as bactérias *Shigella* que fagocitam, mas também são destruídos por elas. O diagnóstico, em geral, é baseado na recuperação de micróbios de swabs retais.

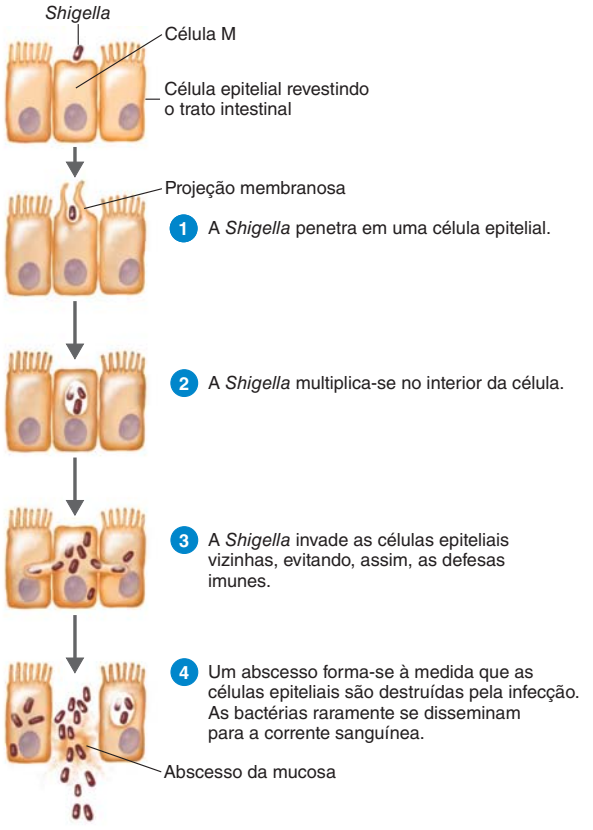


Figura 25.7 Shigelose. Esta figura mostra a sequência da infecção na parede intestinal.

P Por que a *Shigella* raramente se dissemina para a corrente sanguínea?

O CDC (Centers for Disease Control and Prevention) calcula que cerca de 450 mil casos de shigelose ocorram anualmente, a maioria por *S. sonnei*, acometendo principalmente crianças com idade inferior a 5 anos. *S. dysenteriae* tem uma taxa de mortalidade significativa, podendo atingir 20% em áreas tropicais, onde ela é prevalente. Parece haver certa imunidade após a recuperação, mas uma vacina satisfatória ainda não foi desenvolvida.

Em casos graves de shigelose, a antibioticoterapia e a reidratação oral são indicadas. Atualmente, as fluoroquinolonas são os antibióticos de escolha.

Salmonelose (gastrenterite por *Salmonella*)

As bactérias *Salmonella* (assim denominadas em homenagem ao seu descobridor, Daniel Salmon) são bastonetes gram-negativos, anaeróbios facultativos, não formadores de endósporos. Seu hábitat normal é o trato intestinal dos seres humanos e de muitos animais. Todas as salmonelas são consideradas patogênicas em algum grau, causando **salmonelose**, ou **gastrenterite por *Salmonella***. Patogenicamente, as salmonelas são divididas

em *salmonela tifoide* (ver febre tifoide, p. 716) e *salmonela não tifoide*, que causa uma salmonelose branda.

A nomenclatura dos micróbios *Salmonella* difere da nomenclatura normal. Em vez de espécies reconhecidas, existem mais de 2 mil sorotipos (ou sorovares), dos quais apenas cerca de 50 são isolados com alguma frequência nos Estados Unidos. (Ver discussão sobre a nomenclatura das salmonelas, p. 300.) Para resumir, muitos taxonomistas as consideram pertencentes a somente duas espécies, principalmente *Salmonella enterica*. Dessa forma, você pode encontrar a nomenclatura como *S. enterica* sorotipo *typhimurium*, em vez do nome convencional *S. typhimurium*.

As salmonelas inicialmente invadem a mucosa intestinal e se multiplicam nesse local (ver Figura 15.2). Ocasionalmente, elas conseguem atravessar a mucosa intestinal através das células M para penetrar nos sistemas linfático e circulatório, e de lá elas podem se disseminar e, por fim, afetar muitos órgãos (**Figura 25.8**). Elas se replicam rapidamente dentro dos macrófagos. A salmonelose tem um período de incubação de cerca de 12 a 36 horas. Em geral, há uma febre moderada, acompanhada de náuseas, dor abdominal, cólicas e diarreia. Até 1 bilhão de salmonelas por grama pode ser encontrado nas fezes de uma pessoa infectada durante a fase aguda da doença.

A taxa de mortalidade, em geral, é muito baixa, provavelmente inferior a 1%. Contudo, é maior em lactentes e indivíduos idosos; a morte geralmente é decorrência de choque séptico. A gravidade e o período de incubação podem depender do número de *Salmonella* ingerido. Normalmente, a recuperação é completa em alguns dias, porém muitos pacientes continuam a disseminar o organismo em suas fezes por até 6 meses. A terapia antibiótica não é útil no tratamento da salmonelose ou, de fato, de muitas doenças diarreicas; o tratamento consiste em terapia de reidratação oral.

A salmonelose provavelmente é pouco relatada. Há uma estimativa de 1,4 milhão de casos e 400 óbitos a cada ano (**Figura 25.9**). Os produtos à base de carne são particularmente suscetíveis à contaminação por *Salmonella.* As fontes das bactérias são o trato intestinal de muitos animais. Répteis de estimação, como tartarugas e iguanas, também são uma fonte; o estado de portador nesses animais atinge 90%. Na verdade, a venda de pequenas tartarugas (menores que 10 cm) está proibida pela FDA (Food and Drug Administration dos Estados Unidos) devido ao risco de que crianças possam colocá-las na boca. *S. enteritidis* e *S. typhimurium* são especialmente bem adaptadas a aves de produção comercial. Galinhas são altamente suscetíveis à infecção, e as bactérias contaminam os ovos. As bactérias desenvolveram a capacidade de sobreviver na albumina, que contém conservantes naturais, como a *lisozima* (ver p. 444) e a *lactoferrina* (que liga o ferro que as bactérias necessitam). Estima-se que 1 em cada 20 mil ovos nos Estados Unidos esteja contaminado com *Salmonella*. Autoridades da saúde advertem o público para ingerir somente ovos bem cozidos. Um fator frequentemente insuspeito é a presença de ovos crus ou inadequadamente cozidos em alimentos, como molho holandês, coberturas de biscoitos e salada Caeser. As frutas têm sido fontes frequentes de doenças transmissíveis por alimentos devido à ingestão de *Salmonella* (ver quadro na p. 717).

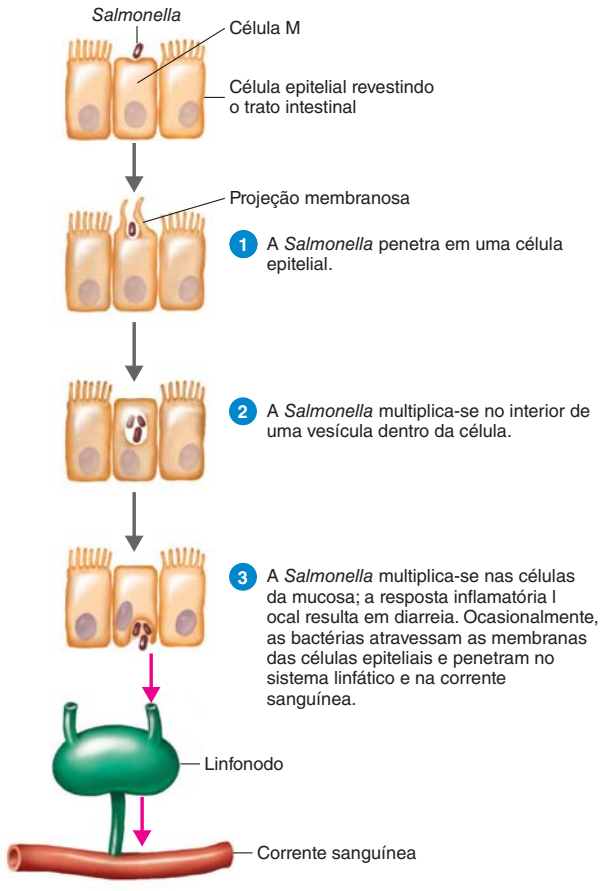


Figura 25.8 Salmonelose. Esta figura mostra a sequência da infecção da parede intestinal. Compare com a Figura 25.7, que mostra a infecção por *Shigella*. Observe que a invasão da corrente sanguínea, que raramente ocorre, pode resultar em choque séptico.

P Por que a salmonelose apresenta um período de incubação mais longo que o de uma intoxicação bacteriana?

A prevenção também depende de boas práticas de manipulação para deter a contaminação e de uma refrigeração correta para impedir o aumento no número de bactérias. Os micróbios, em geral, são destruídos pelo cozimento normal. A galinha, por exemplo, deve ser cozida sob temperaturas de 76 a 82°C, e a carne moída a 71°C. Contudo, o alimento contaminado pode contaminar uma superfície, como uma tábua de cortar carne. Assim, outro alimento preparado subsequentemente nessa tábua pode não ser cozido.

O diagnóstico geralmente depende do isolamento do patógeno a partir de fezes do paciente ou de restos de alimento. O isolamento requer meio especializado seletivo e diferencial; esses métodos são relativamente lentos. Além disso, o pequeno número de *Salmonella* geralmente encontrado nos alimentos representa um problema especial na detecção. A dose infecciosa pode ser tão pequena quanto 1.000 bactérias. Atualmente, testes baseados na PCR são os mais promissores para a detecção de pequenas quantias de *Salmonella* em alimentos. Esses testes

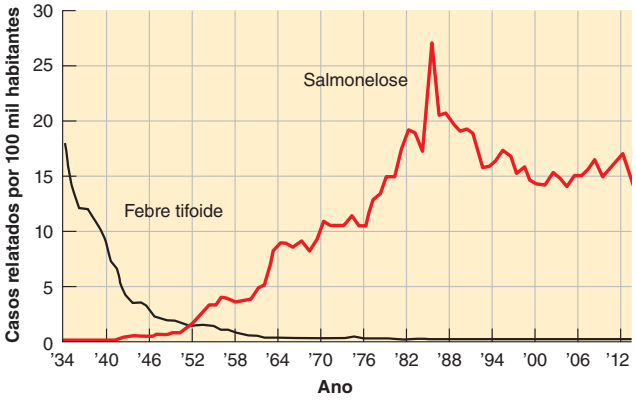


Figura 25.9 Incidência de salmonelose e febre tifoide. Um importante fator ao comparar as duas doenças é que a transmissão da febre tifoide ocorre quase exclusivamente entre seres humanos, e a transmissão da salmonelose ocorre principalmente entre produtos animais e seres humanos.

Fonte: CDC. MMWR 62(52), 3 de janeiro de 2014.

P Você poderia sugerir razões para a mudança na prevalência dessas duas doenças?

requerem cerca de cinco horas e identificam os sorotipos clínicos mais comuns.

Febre tifoide

O sorotipo mais virulento de *Salmonella*, *S. typhi*, causa a doença bacteriana **febre tifoide**. Ao contrário das salmonelas que causam salmonelose, esse patógeno não é encontrado em animais; ele é disseminado somente nas fezes de outros seres humanos. Nos períodos que antecederam o descarte apropriado de rejeitos, o tratamento da água e a sanitização de alimentos, a febre tifoide era extremamente comum. Sua incidência diminuiu nos Estados Unidos, ao passo que a incidência da salmonelose aumentou (ver Figura 25.9). A febre tifoide ainda é uma causa frequente de morte em determinadas regiões do mundo que possuem um saneamento deficiente. Globalmente, estima-se que 21 milhões de casos ocorram anualmente, causando dezenas de milhares de mortes.

Em vez de ser destruída pelas células fagocíticas, *S. typhi* multiplica-se no interior dessas células e se dissemina para múltiplos órgãos, sobretudo baço e fígado. Eventualmente, as células fagocíticas sofrem lise e liberam a *S. typhi* na corrente sanguínea. O tempo necessário para que isso ocorra explica por que o período de incubação da febre tifoide (2 ou 3 semanas) é maior que o da salmonelose (12-36 horas). O paciente com febre tifoide apresenta febre alta de 40°C e cefaleia contínua. A diarreia surge somente na segunda ou terceira semana, e a febre tende a declinar. Em casos graves, que podem ser fatais, ulceração e perfuração da parede intestinal podem ocorrer. Antes de a antibioticoterapia estar disponível, uma taxa de mortalidade de 20% era comum; com os tratamentos disponíveis atualmente, é inferior a 1%.

Cerca de 1 a 3%, um número substancial de pacientes recuperados, tornam-se *portadores crônicos*. Eles abrigam o patógeno na vesícula biliar e continuam a disseminar as bactérias por vários meses. Alguns desses portadores continuam a disseminar o organismo indefinidamente. O exemplo clássico de um portador de febre tifoide foi Mary Mallon, também conhecida como Mary Tifoide. Ela trabalhava como cozinheira no Estado de Nova York, no início do século XX, e foi responsável por vários surtos de febre tifoide e três óbitos. Seu caso ficou conhecido por meio das tentativas do estado de impedi-la de trabalhar na profissão que ela havia escolhido.

Recentemente, ocorreram cerca de 350 a 400 casos anuais de febre tifoide nos Estados Unidos, dos quais 70% foram adquiridos durante viagens ao exterior. Normalmente, existem menos de três óbitos a cada ano.

Quando o antibiótico cloranfenicol foi introduzido, em 1948, a febre tifoide tornou-se uma doença tratável. Embora o cloranfenicol tenha sido substituído, em sua maioria, por antibióticos mais seguros (e também mais caros), ele ainda é utilizado mundialmente em áreas endêmicas e requer 250 cápsulas durante o curso do tratamento. Os antimicrobianos antitifoides mais efetivos são as quinolonas ou cefalosporinas de terceira geração. O tratamento do portador crônico pode exigir semanas de terapia antibiótica. Resistência a antibióticos é um problema frequente.

A recuperação da febre tifoide confere imunidade por toda a vida. A imunização raramente é realizada nos países desenvolvidos, exceto para pessoas expostas a alto risco, como as que trabalham em laboratórios ou militares. O declínio da efetividade dos antibióticos tem renovado o interesse pela vacinação nos países menos desenvolvidos. A vacina que tem sido mais utilizada é aquela produzida com o patógeno morto, que necessita ser injetada e induz altas taxas de efeitos colaterais. Vacinas de nova geração, bastante seguras, estão disponíveis e podem ser utilizadas em crianças a partir dos 2 anos de idade. Uma delas, a vacina de subunidades, que requer dose única, confere boa proteção por pelo menos três anos. Outra, uma vacina viva atenuada, que pode ser tomada oralmente em 3 ou 4 doses, protege bem por sete anos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a febre tifoide foi quase completamente eliminada nos países desenvolvidos por técnicas modernas de tratamento de resíduos, mas não a salmonelose? **25-4**

Cólera

O agente causador do **cólera**, uma das doenças gastrintestinais mais severas, é a bactéria *Vibrio cholerae*, bastonete gram-negativo ligeiramente curvo, com um único flagelo polar (**Figura 25.10**). Os bastonetes do cólera crescem no intestino delgado e produzem uma exotoxina, a *toxina colérica* (ver Capítulo 15, p. 425), que induz as células do hospedeiro a secretarem água e eletrólitos, sobretudo potássio. O resultado são fezes aquosas contendo massas de muco intestinal e células epiteliais – as chamadas "fezes água de arroz", devido à sua aparência. Cerca de 12 a 20 litros (3-5 galões) de líquidos podem ser perdidos em um dia, e a perda súbita desses fluidos e eletrólitos causa choque, colapso e, frequentemente, morte. Devido à perda de líquido, o sangue torna-se tão viscoso que os órgãos vitais são incapazes de funcionar adequadamente. Vômitos violentos podem ocorrer. Os micróbios não são invasivos, e a febre geralmente não está

FOCO CLÍNICO

Uma infecção alimentar

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os epidemiologistas se fazem quando tentam resolver um problema clínico. Tente responder às questões como um epidemiologista.

1. No dia 29 de junho, Joanie, mulher de 36 anos de Ohio, foi hospitalizada com um histórico de 3 dias de náuseas, vômitos e diarreia. Sua temperatura era de 39,5°C e ela estava desidratada.

   Que amostra deve ser coletada de Joanie para determinar a causa de seus sinais e sintomas?

2. Na cultura de fezes cresceram bactérias gram-negativas, não fermentadoras de lactose.

   Você poderia identificar estas bactérias? (Ver fotografia.)

3. Joanie foi um dos 261 casos confirmados por cultura de um surto de salmonelose em 24 Estados.

   Que informação você tentaria obter desses pacientes?

4. Nenhum restaurante ou cadeia de restaurantes foi associado ao surto.

   Como você determinaria a fonte da infecção?

5. Os epidemiologistas conduziram um estudo de caso-controle para comparar 53 pacientes com 53 controles saudáveis da mesma localização geográfica. Todas as 106 pessoas preencheram um questionário sobre os alimentos que consumiram. (Ver tabela abaixo.)

   O risco relativo (RR) é uma medida de probabilidade (risco) de um evento resultar em doença. O RR deve ser calculado para cada fonte de exposição.

   Utilizando a tabela 2 × 2 como orientação, complete os cálculos restantes para determinar a provável fonte da infecção.

6. Existe uma forte associação entre a doença e o consumo de melão cantaloupe. Os melões implicados são embalados em uma instalação.

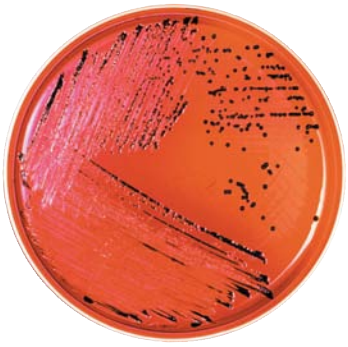
   O que você faria agora?

7. *Salmonella typhimurium* foi isolada de superfícies no galpão de embalagens e de caixas de papelão.

   Quais fatores podem ter contribuído para que o melão atuasse como veículo de transmissão?

A Food and Drug Administration (FDA, órgão norte-americano que controla a aprovação e o uso de alimentos e medicamentos) dos Estados Unidos descobriu que a área de embalagem possuía inúmeras superfícies porosas, como carpetes e madeiras, que não podiam ser higienizadas; um acúmulo de resíduos de frutas e lama sob as correias transportadoras; e uma linha de água com vazamento sobre a correia transportadora. Além disso, o nível de cloro da água artesiana utilizada para lavar os melões não era monitorado. Os pesquisadores estão atualmente investigando o aspecto prático da pasteurização de superfícies dos melões.

Fonte: adaptado de dados e relatórios de inspeção do CDC, 21 de agosto de 2012.



Algumas *Salmonella* formam colônias vermelhas com centros negros, permitindo que elas sejam diferenciadas das colônias vermelhas de *Shigella*.

Exposição	Exposto		Não exposto		Risco relativo (RR)
	(a) Doente	*(b)* Não doente	*(c)* Doente	*(d)* Não doente	
Ovos	47	40	6	13	1,71
Frango	32	20	21	33	
Banana	34	30	19	23	
Leite	42	39	11	14	
Melão cantaloupe	47	24	6	29	

Cálculo de risco relativo utilizando uma tabela de contingência estatística 2 × 2

	Doente	Não doente	Risco relativo
Consumiu	*(a)*	*(b)*	$(e) = \frac{a}{a + b}$
Não consumiu	*(c)*	*(d)*	$(f) = \frac{c}{c + d}$
Risco relativo =	$\frac{e}{f} =$ _____		= Vezes mais chances de se ficar doente indo a este local

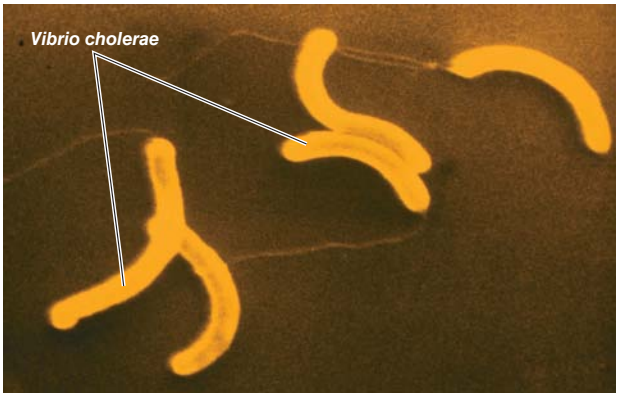


Figura 25.10 ***Vibrio cholerae,*** **a causa do cólera.** Observe a morfologia levemente curva.

P Quais os efeitos da perda súbita de fluidos e eletrólitos durante a infecção por *V. cholerae*?

presente. A gravidade do cólera varia consideravelmente, e a quantidade de casos subclínicos pode ser várias vezes maior do que os números registrados. Casos não tratados de cólera podem apresentar uma mortalidade de cerca de 50%, embora com o tratamento de suporte adequado normalmente seja inferior a 1% nos dias de hoje. O diagnóstico é baseado nos sintomas e no isolamento de *V. cholerae* das fezes.

As bactérias do cólera e outros membros do gênero *Vibrio,* em geral, são fortemente associados a águas salobras, características de estuários, embora eles também se disseminem rapidamente na água doce contaminada. Eles formam biofilmes e colonizam copépodes (pequenos crustáceos), algas e outras plantas aquáticas e plânctons, os quais ajudam na sua sobrevivência. Tem sido relatado que, devido aos hábitos de crescimento desses microrganismos, tecidos com tramas finas (como os sáris usados pelas mulheres indianas) frequentemente removem essas bactérias das águas contaminadas com um filtro, tornando a água segura para o consumo. Sob condições desfavoráveis, *V. cholerae* pode se tornar dormente; a célula encolhe-se até um estado esférico, não cultivável. Uma mudança favorável no ambiente induz uma rápida reversão à forma cultivável. Ambas as formas são infecciosas.

Embora sobrevivam bem em seus ambientes aquáticos, as bactérias do cólera são excepcionalmente sensíveis aos ácidos estomacais. Pessoas com secreção de ácido estomacal prejudicada ou que estejam tomando antiácidos apresentam alto risco de infecção. Pessoas saudáveis podem exigir doses infectivas na ordem de 100 milhões de bactérias para que ocorra cólera grave. A recuperação da doença resulta em uma imunidade efetiva, mas somente para linhagens bacterianas com as mesmas características antigênicas. O sorogrupo O:1 (ver nota de rodapé no Capítulo 11, p. 299), que causou uma pandemia na década de 1880, é conhecido como a linhagem *clássica*. Um pandemia posterior foi causada por um biotipo de O:1, chamado de *El Tor* (em homenagem ao acampamento de quarentena El Tor, destinado aos peregrinos provenientes de Meca, onde ele foi isolado pela primeira vez). Até a década de 1990, acreditava-se que apenas *V. cholerae* O:1 causasse cólera, mas uma epidemia disseminada na Índia e em Bangladesh por um novo sorogrupo, O:139, mudou essa visão. Existem também linhagens não epidêmicas de *V. cholerae*, não O:1/O:139, que apenas raramente são associadas a grandes surtos de cólera. Elas ocasionalmente causam infecções de feridas ou sepse, principalmente em pessoas com doença hepática ou que são imunossuprimidas.

Nos Estados Unidos, têm sido relatados casos ocasionais de cólera causados pelo sorogrupo O:1. Todos esses casos foram registrados na área costeira do Golfo, e o patógeno pode ser endêmico nestas águas costeiras. Os surtos de cólera nesse país são limitados devido aos altos padrões de saneamento. Isso representa a principal medida de controle e é importante, uma vez que as fezes podem conter 100 milhões de *V. cholerae* por grama. Um exemplo de como esse quadro pode mudar rapidamente foi ilustrado em 2010, quando a nação caribenha do Haiti vivenciou um terremoto que prejudicou severamente a maior parte do fornecimento de água e outros sistemas (ver quadro **Panorama** sobre o cólera após desastres naturais, pp. 720–721.) Um surto de cólera causou centenas de mortes quando bactérias da doença de uma linhagem geralmente encontrada na Ásia foram introduzidas a partir de uma fonte externa. As vacinas orais disponíveis fornecem uma imunidade de duração relativamente curta e de eficácia apenas moderada.

O tratamento frequentemente inclui o uso de antibióticos, como a doxiciclina, porém a terapia mais efetiva é a reposição intravenosa de fluidos e eletrólitos perdidos. Em torno de 10% do peso do paciente podem ser requeridos dentro de poucas horas. A terapia de reidratação é tão efetiva que em Bangladesh, por exemplo, onde o cólera é comum, mortes são consideradas "incomuns".

Vibriões não coléricos

Ao menos 11 espécies adicionais ao *V. cholerae* podem causar doença em seres humanos. A maioria está adaptada à vida em águas salobras costeiras. A bactéria *Vibrio parahaemolyticus* é encontrada em estuários de água salgada em muitas partes do mundo. Ele é morfologicamente similar ao *V. cholerae* e é a causa mais comum de gastrenterite por *Vibrio* spp. em seres humanos. A bactéria está presente em águas costeiras dos Estados Unidos e do Havaí. Ostras cruas e crustáceos (camarões e caranguejos) têm sido associados a diversos surtos de *gastrenterite* nos Estados Unidos nos últimos anos.

Caso clínico

A amostra de fezes é cultivada em ágar MacConkey-sorbitol. Uma colônia sorbitol-negativa é testada para fermentação da lactose. As bactérias produzem ácido a partir da lactose e não utilizam citrato como única fonte de carbono.

Identifique as bactérias utilizando a chave de identificação na Figura 10.8, na página 276. O que o pediatra de Anna precisa saber sobre o histórico dela?

Essas infecções oferecem risco à vida e exigem antibioticoterapia precoce para o sucesso do tratamento.

Gastrenterite por *Escherichia coli*

Um dos microrganismos mais prolíficos no trato intestinal dos seres humanos é *Escherichia coli*. Por ser tão comum e tão facilmente cultivável, os microbiologistas com frequência a consideram um tipo de animal de estimação de laboratório. Essas *E. coli* normalmente são inofensivas, porém certas linhagens podem ser patogênicas. Elementos genéticos móveis podem transformar a bactéria *E. coli* em um patógeno altamente adaptado, capaz de causar uma variedade de doenças. Algumas linhagens patogênicas secretoras de toxina são bem adaptadas à invasão das células epiteliais intestinais, causando *gastrenterite* por *E. coli*. Outros locais, como o trato urinário, a corrente sanguínea e o sistema nervoso central, também podem ser afetados. Oito variedades patogênicas (patovares) de *E. coli* foram bem caracterizadas; discutiremos cinco desses patovares causadores de diarreia.

***E. coli* enteropatogênica** (**EPEC**, de *enteropathogenic E. coli*) é a principal causa de diarreia nos países em desenvolvimento e é potencialmente fatal em lactentes. À medida que as bactérias se fixam à parede intestinal, elas eliminam as microvilosidades circundantes e estimulam a actina da célula hospedeira a formar pedestais sob seu sítio de fixação (**Figura 25.11**). As bactérias EPEC secretam várias proteínas efetoras, as quais são translocadas para as células hospedeiras, algumas contribuindo para a diarreia.

***E. coli* enteroinvasiva** (**EIEC**, de *enteroinvasive E. coli*) é considerada, de forma geral, quase um "sinônimo" de *Shigella* – ela tem os mesmos mecanismos patogênicos. A EIEC consegue acesso à submucosa do trato intestinal através das células M (ver Figura 25.7), da mesma forma que *Shigella*. Essa invasão resulta em inflamação, febre e em disenteria semelhante à causada por *Shigella*.

***E. coli* enteroagregativa** (**EAEC**, de *enteroaggregative E. coli*) é um grupo de coliformes encontrado apenas em seres humanos. Esse grupo é assim denominado devido às suas características de crescimento, em que as bactérias formam uma configuração de "tijolos empilhados" em células de cultura de tecidos. As EAEC não são invasivas, mas produzem uma enterotoxina que causa diarreia aquosa.

Nos últimos anos, linhagens de ***E. coli* entero-hemorrágica** (**EHEC**, de *enterohemorrhagic E. coli*) têm causado diversos surtos de doença grave nos Estados Unidos. O principal fator de virulência dessas bactérias é uma toxina do tipo Shiga. As toxinas Shiga constituem uma família de toxinas que estão intimamente relacionadas. Algumas linhagens de *E. coli* que produzem toxinas do tipo Shiga são chamadas de *E. coli produtoras de toxina Shiga* (STEC, de *Shiga-toxin-producing E. coli*). A verdadeira toxina Shiga é produzida somente por *Shigella dysenteriae*. A maioria dos surtos ocorre devido à EHEC sorotipo O157:H7. Outras linhagens menos conhecidas incluem a O121 e a O104:H21. (Ver p. 299 para obter uma explicação sobre esta nomenclatura numérica.) Como a toxina é liberada em consequência da lise celular, a antibioticoterapia pode agravar os danos ao provocar a liberação de mais toxina.

Figura 25.11 Formação de um pedestal por uma *E. coli* entero-hemorrágica (EHEC) O157:H7. As bactérias EHEC (em roxo) aderem-se à parede epitelial, destruindo a superfície das microvilosidades e causando a formação de projeções semelhantes a pedestais (em amarelo), sobre as quais elas se apoiam. A função dessas estruturas ricas em actina ainda não está elucidada, mas elas podem facilitar a disseminação das bactérias para as células vizinhas.

P A adesão é um fator de patogenicidade de um micróbio?

As criações de gado, as quais não são afetadas pelo patógeno, são o principal reservatório; as infecções são disseminadas por água ou alimentos contaminados. Atualmente, 2 a 3% do gado doméstico carreia STEC, a qual contamina a carcaça no momento do abate. Existem exigências para a testagem da carne moída para a presença dessa linhagem de *E. coli*, principalmente se ela é destinada à exportação. Vegetais folhosos também podem ser contaminados, muitas vezes pelo escoamento de rejeitos de confinamentos. Alimentos ingeridos não são a única fonte de infecção; alguns casos têm sido associados com a visita de crianças a fazendas e zoológicos. Estima-se que a dosagem infecciosa seja bem pequena, provavelmente muito menor que 100 bactérias.

Em seres humanos, as toxinas Shiga frequentemente causam apenas uma diarreia autolimitada, mas em cerca de 6% das pessoas infectadas, elas produzem uma inflamação do colo (a porção final do intestino grosso que termina logo acima do reto) envolvendo um sangramento profuso, chamada de *colite hemorrágica*. Diferentemente da *Shigella*, estas bactérias *E. coli* não invadem a parede intestinal (ver Figura 25.7), mas, em vez disso, elas liberam a toxina no lúmen (espaço) intestinal.

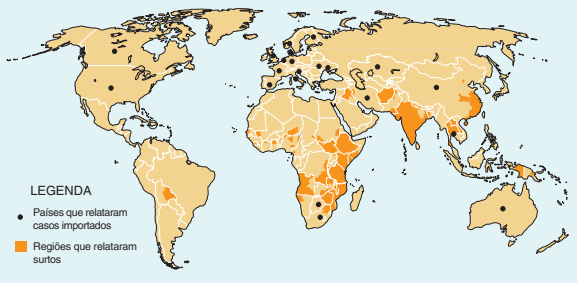
Outra complicação perigosa é a *síndrome hemolítico-urêmica* (*HUS*, de *hemolytic uremic syndrome*). Caracterizada por sangue na urina, frequentemente levando à insuficiência renal, a HUS ocorre quando os rins são afetados pela toxina. Cerca de 5 a 10% das crianças pequenas que foram infectadas progridem para esse estágio, que tem uma taxa de mortalidade de cerca de 5%. Os cuidados desses pacientes envolvem principalmente a reidratação intravenosa e o monitoramento cuidadoso dos eletrólitos séricos. Alguns sobreviventes da HUS podem exigir diálise renal ou mesmo transplantes. Estima-se que 200 a 500 óbitos ocorram anualmente.

PANORAMA

O coléra após desastres

O cólera é uma das doenças mais temidas após desastres naturais. Um rastreamento preciso das reais causas dessas epidemias possibilitam melhorar o tratamento e a prevenção.

Muitas pessoas assumem que a maior fonte de doenças que surge após desastres naturais são os cadáveres. Contudo, estudos mostram que o deslocamento dos sobreviventes e a interrupção do acesso à água potável são os principais contribuintes. O cólera é uma doença diarreica que pode aumentar a sua incidência quando o saneamento e os sistemas modernos de tratamento de esgotos são comprometidos. Em 1991, um surto no Peru causou mais de 1 milhão de casos e 10 mil óbitos. Uma epidemia de mais de 16 mil casos ocorreu após uma enchente em Bengala Ocidental, na Índia, em 1998. Em 2004, 17 mil casos de doença diarreica, incluindo o cólera, foram registrados em Bangladesh após enchentes severas. E em 2010, uma epidemia de cólera afetou mais de 600 mil pessoas no Haiti, após ser devastado por um terremoto, resultando em mais de 7 mil óbitos.



Uma bactéria *V. cholerae*, quase idêntica a uma linhagem em circulação no Nepal, infectou e matou milhares de indivíduos em decorrência do cólera no Haiti (área circulada no mapa) desde 2010. *Fonte*: Organização Mundial de Saúde.

Fila de pessoas em Porto Príncipe, Haiti, para obtenção de água potável após o terremoto de 2010.

Bactérias *Vibrio cholerae*.

O que causou o retorno do cólera para o Haiti após o terremoto de 2010?

O surgimento do cólera no Haiti após o grande terremoto que atingiu a região foi um mistério. Nenhum surto era registrado na área há cerca de um século. A epidemia também ocorreu aproximadamente 10 meses após o terremoto, justamente durante os esforços de assistência e reconstrução. Utilizando a eletroforese em gel e a tipagem por sequenciamento do genoma completo, os epidemiologistas determinaram que a *Vibrio cholerae* responsável pela maioria dos casos era uma linhagem asiática quase idêntica a uma que circulava no Nepal no mesmo ano que o surto no Haiti se iniciou. A hipótese é que soldados nepaleses infectados, que faziam parte da força de paz das Nações Unidas (ONU), levaram o patógeno para o Haiti, onde um sistema séptico deficiente na base Nepalesa permitiu a contaminação de um curso d'água com esgoto oriundo da base. O curso d'água flui para um rio que muitos haitianos utilizam como água para consumo. O surto inicial se desenvolveu entre pessoas que ingeriram água a jusante da base. A notícia da possível fonte da epidemia provocou raiva e acusações generalizadas no Haiti. Embora numerosos estudos – incluindo aqueles comissionados pela própria ONU – tenham concordado que as tropas da força de paz eram a provável fonte da *V. cholerae*, até hoje a ONU reivindica imunidade diplomática para o incidente, ou seja, a organização não pode ser processada pelos danos relacionados. Apesar disso, em 2013, ativistas tentaram entrar com uma ação contra a ONU, citando o enorme custo que as vítimas têm com o cólera e alegando que a ONU se comportou de forma negligente.

Desastre e doença – a busca por soluções

Estratégias de preparação contra desastres

- **Soluções de reidratação oral** A taxa de mortalidade do cólera é significativamente reduzida pelo tratamento das vítimas com soluções de reidratação oral feitas de sal, açúcar e água. Desde a década de 1970, estima-se que essa terapia tenha salvado mais de 40 milhões de vidas. Orientar os cidadãos de todo o mundo sobre a forma adequada de se preparar esta solução que salva vidas, pode prevenir muitas mortes em decorrência de doenças diarreicas após desastres. Nas unidades de cuidados da saúde, as camas de cólera, leitos especialmente projetados, também são utilizadas para a coleta e a mensuração das fezes perdidas durante a infecção, de forma que a mesma quantidade de fluido possa ser substituída no paciente.
- **Armazenamento de vacinas** Especialistas de preparação para desastres aprenderam após o terremoto do Haiti e do surto de cólera subsequente que o armazenamento de vacinas, quando possível, pode auxiliar na prevenção de surtos similares no futuro. Um estudo sobre uma vacina oral contra o cólera após o terremoto do Haiti demonstrou que a vacinação de até metade da população de uma região diminui a probabilidade de ocorrência de surtos, conferindo imunidade coletiva para a comunidade em geral.

Estoques de vacina oral, quando distribuídos rapidamente, podem ajudar a limitar os surtos antes que estes se tornem disseminados. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, cerca de 3 a 5 milhões de casos de cólera ocorrem anualmente, com 100 mil a 120 mil registros de óbitos em decorrência da perda de fluidos.

A solução definitiva

Embora a terapia de reidratação oral e as vacinas possam ser úteis após o início do surto de cólera, a solução definitiva para uma epidemia da doença consiste em promover condições de saneamento adequadas, um objetivo de longo prazo e que é dispendioso. A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 760 milhões de pessoas não possuem acesso à água potável e 2,5 bilhões não usufruem de condições de saneamento apropriadas – isso na rotina normal desses indivíduos e não devido a falhas no saneamento normal após um evento de desastre. Muitas agências públicas e privadas estão desenvolvendo programas para alcançar essa meta abrangente. Por exemplo, o programa CDC WASH (do inglês *water, sanitation and hygiene*) que abrange água, saneamento e higiene, promove técnicas para o armazenamento seguro da água de uso doméstico, intervenções de lavagem das mãos e treinamento dos agentes comunitários de saúde. Seus esforços resultaram em uma redução de 25% das infecções diarreicas infantis em quatro países da América Central, e em uma diminuição de 50% das infecções diarreicas em crianças que recebem aulas semanais sobre a lavagem das mãos.

CONCEITOS-CHAVE

- Embora os desastres naturais não provoquem automaticamente surtos de doenças, os danos à infraestrutura de água e saneamento podem aumentar o risco de ocorrência de doenças diarreicas, como o cólera. **(Ver Capítulo 27, "Tratamento da água", p. 784 e "Tratamento de esgoto" p. 785.)**
- A imunização da maior parcela de uma população pode levar a uma imunidade coletiva que protege os indivíduos não vacinados dentro desta comunidade. **(Ver Capítulo 18, "Princípios e efeitos da vacinação", pp. 493-500.)**
- O rastreamento genômico dos patógenos tornou-se um dos pilares do monitoramento, da prevenção e do controle de surtos de doenças infecciosas. **(Ver Capítulo 9, "Microbiologia Forense", pp. 254-256.)**

Uma educadora de saúde demonstrando como preparar uma solução de reidratação oral utilizando água, sal e açúcar em, Thiruvananthapuram, na Índia. O tratamento de vítimas de cólera com essa solução pode reduzir significativamente a mortalidade.

Devido à atenção que esse patógeno tem atraído, os pesquisadores vêm trabalhando, com certo sucesso, no desenvolvimento de métodos rápidos para sua detecção em alimentos, sem a necessidade de utilizar métodos de cultura muito demorados. Recomenda-se que os laboratórios de saúde pública testem rotineiramente para STEC. Um método padrão consiste na utilização de meios que diferenciem essas bactérias pela sua incapacidade de fermentar o sorbitol. Todas as colônias sorbitol-negativas devem ser posteriormente testadas por um processo chamado de *eletroforese em gel de campo pulsado* (*PFGE*, de *pulsed-field gel electrophoresis*), uma técnica de *fingerprinting* de DNA que realiza a subtipagem de bactérias. Nos Estados Unidos, os dados são adicionados a uma plataforma de banco de dados nacional denominada PulseNet database, onde as informações epidemiológicas podem ser comparadas.

Vacinas que reduzem significativamente os números de bactérias O157: H7 no gado foram licenciadas, mas não se sabe se o uso desses imunoterápicos será generalizado.

Um grupo patogênico de *E. coli,* denominado ***E. coli* enterotoxigênica** (**ETEC**, de ***enterotoxigenic E. coli***) secreta enterotoxinas que causam diarreia. A doença é frequentemente fatal para crianças com idade inferior a 5 anos. Uma das enterotoxinas produzidas por ETEC assemelha-se à toxina do cólera em função. As bactérias ETEC não são invasivas e permanecem no lúmen intestinal.

Diarreia dos viajantes

Há muito se diz que "viajar expande a mente e relaxa os intestinos", o que posteriormente leva a uma condição popularmente conhecida como **diarreia do viajante**. A causa bacteriana mais comum é ETEC; o segundo isolado mais frequente é EAEC. A diarreia do viajante também pode ser causada por outros patógenos gastrintestinais, como *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* – bem como por vários patógenos bacterianos não identificados, vírus e protozoários parasitos. Na verdade, na maioria dos casos, o agente causador nunca é identificado, e a quimioterapia nem chega a ser administrada. Uma vez que seja contraída, o melhor tratamento é a reidratação oral, recomendada para todas as diarreias. Em casos graves, antimicrobianos podem ser necessários. A prescrição de antibióticos pode oferecer alguma proteção; outra opção consiste na administração de preparações contendo bismuto, como Pepto-Bismol, mas a melhor orientação para áreas de risco consiste na prevenção da infecção.

Gastrenterite por *Campylobacter*

Campylobacter são bactérias gram-negativas, microaerófilas, curvadas em espiral, que emergiram como a principal causa de doenças transmissíveis por alimentos nos Estados Unidos. Elas se adaptam bem ao ambiente intestinal de hospedeiros animais, sobretudo de aves. O cultivo de *Campylobacter* requer condições de baixa tensão de oxigênio e alta tensão de dióxido de carbono, desenvolvidas em sistemas especiais. A temperatura ótima de crescimento das bactérias, de cerca de 42°C, aproxima-se daquela de seus hospedeiros animais, mas as bactérias não se multiplicam nos alimentos. Quase todos os frangos à venda em varejos estão contaminados com *Campylobacter*. Além disso, cerca 60% do gado excreta o organismo nas fezes e no leite, porém a carne vermelha à venda tem menos probabilidade de estar contaminada.

Estima-se que ocorram mais de 2 milhões de casos de **gastrenterite por *Campylobacter*** nos Estados Unidos anualmente, geralmente causados por *C. jejuni.* A dose infecciosa é inferior a 1 milhão de bactérias. Clinicamente, ela é caracterizada por febre, cólica abdominal e diarreia ou disenteria. Normalmente, a recuperação ocorre dentro de uma semana.

Uma complicação rara da infecção por *Campylobacter* é que ela está associada, em cerca de 1 a cada 1.000 casos, à doença neurológica denominada *síndrome de Guillain-Barré*, uma paralisia temporária. Aparentemente, uma molécula de superfície da bactéria assemelha-se a um componente lipídico do tecido nervoso e desencadeia uma resposta autoimune.

Úlcera péptica por *Helicobacter*

Em 1982, um médico na Austrália cultivou uma bactéria espiralada, microaerófila, observada no tecido biopsiado de pacientes com úlceras de estômago. Hoje chamada de *Helicobacter pylori*, é amplamente aceito que esse micróbio é o responsável pela maioria dos casos de **úlcera péptica**. Essa síndrome inclui úlceras gástricas e duodenais. (O duodeno é a primeira porção do intestino delgado.) Cerca de 30 a 50% da população nos países desenvolvidos se tornam infectados; a taxa de infecção é maior em outros lugares. Apenas cerca de 15% dos infectados desenvolvem úlcera; portanto, certos fatores do hospedeiro provavelmente estão envolvidos. Por exemplo, pessoas que possuem o tipo sanguíneo O são mais suscetíveis, o que também é verdadeiro para o cólera (ver p. 522.) O *H. pylori* também é considerado uma bactéria carcinogênica. O câncer gástrico se desenvolve em cerca de 3% das pessoas infectadas por essa bactéria.

A mucosa do estômago contém células que secretam suco gástrico contendo enzimas proteolíticas e ácido clorídrico, que ativa essas enzimas. Outras células especializadas produzem uma camada de muco que protege o próprio estômago da digestão. Se essa defesa é rompida, uma inflamação do estômago (gastrite) ocorre. Essa inflamação pode, então, progredir para uma área ulcerada (**Figura 25.12**). Por meio de uma interessante adaptação, o *H. pylori* pode crescer no ambiente altamente ácido do estômago, que é letal para a maioria dos microrganismos. *H. pylori* produz grandes quantidades de uma urease especialmente eficiente, enzima que converte a ureia no composto alcalino amônia, resultando em um pH localmente elevado na área de crescimento.

A erradicação do *H. pylori* com antimicrobianos geralmente leva ao desaparecimento das úlceras pépticas. Vários antibióticos, geralmente administrados em combinação, demonstraram ser efetivos. O subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol) também é efetivo, sendo frequentemente parte do regime medicamentoso. Quando as bactérias são eliminadas com sucesso, a taxa de recorrência da úlcera é de apenas 2 a 4% ao ano. A reinfecção pode resultar de várias fontes ambientais, mas é menos provável em áreas com altos padrões de saneamento; na verdade, existem evidências de que a infecção por *H. pylori* esteja desaparecendo lentamente nos países desenvolvidos.

Os testes diagnósticos mais confiáveis requerem a biópsia de tecido e a cultura do organismo. Uma abordagem diagnóstica interessante é o teste de depuração respiratória da ureia. O paciente deglute ureia marcada radioativamente, se o teste for

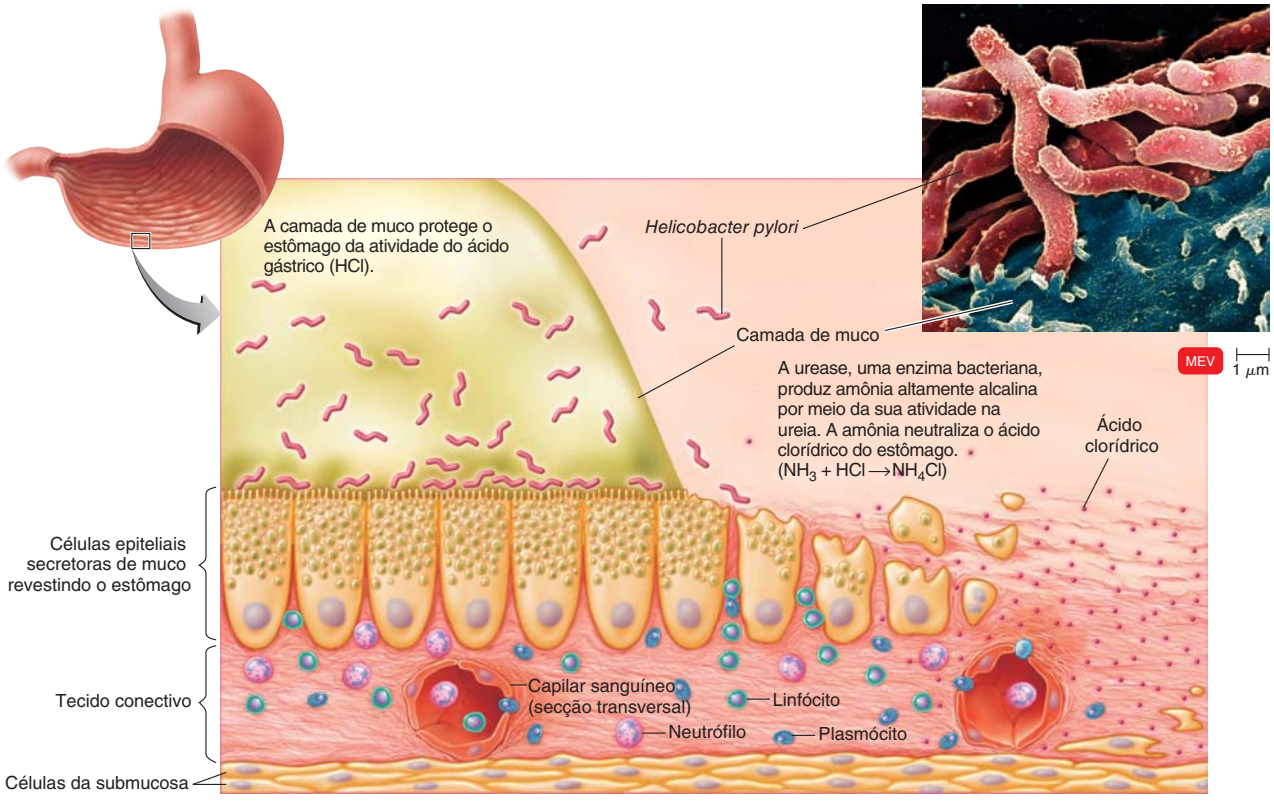


Figura 25.12 Infecção por *Helicobacter pylori*, levando à ulceração da parede do estômago. Para sobreviver no ambiente ácido do estômago, as bactérias *H. pylori* precisam neutralizar o ácido gástrico, o ácido clorídrico (HCl), produzindo grandes quantidades da enzima urease. A ureia, normalmente secretada no estômago, é convertida em dióxido de carbono e amônia [$(NH_2)_2CO + H_2O \rightarrow CO_2 + 2NH_3$]. A amônia neutraliza o HCL gástrico ($NH_3 + HCl \rightarrow NH_4Cl$).

P Como a amônia pode ser utilizada no diagnóstico da infecção por *Helicobacter*?

positivo, cerca de 30 minutos após é possível detectar CO_2 marcado radioativamente no hálito. Esse teste é bastante útil para determinar a eficácia da quimioterapia, pois um teste positivo é uma indicação da presença de *H. pylori* vivo. Testes diagnósticos de fezes para a detecção de antígenos (e não anticorpos) para *H. pylori* são adequados para testes de acompanhamento após a terapia. Eles são os testes não invasivos de escolha, sobretudo para crianças. Testes sorológicos para a detecção de anticorpos são de baixo custo, mas não são úteis na determinação da erradicação do patógeno.

Gastrenterite por *Yersinia*

Outros patógenos entéricos que estão sendo identificados com uma frequência cada vez mais elevada são *Yersinia enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*. Essas bactérias gram-negativas são habitantes do trato intestinal de muitos animais domésticos e frequentemente são transmissíveis na carne e no leite. Ambos os micróbios apresentam a capacidade distintiva de crescer em temperaturas de refrigeração de 4°C. Essa capacidade aumenta seus números em sangues armazenados sob refrigeração, estendendo, assim, suas endotoxinas, o que poderá resultar em choque ao recipiente do sangue. *Yersinia* tem sido ocasionalmente responsável por reações graves quando contamina sangue de transfusão.

Esses patógenos causam **gastrenterite por *Yersinia***, ou **yersiniose**. Os sintomas são diarreia, febre, cefaleia e dor abdominal. A dor frequentemente é intensa o suficiente para causar um diagnóstico errôneo de apendicite. O diagnóstico requer a cultura do organismo, que pode, então, ser avaliado por testes sorológicos. Adultos sofrendo de yersiniose, em geral, recuperam-se em 1 a 2 semanas; crianças podem requerer um tempo maior para recuperação. Tratamentos com antibióticos e reidratação oral são úteis.

Gastrenterite por *Clostridium perfringens*

Uma das formas mais comuns de intoxicação alimentar nos Estados Unidos, embora pouco reconhecida, é causada por *Clostridium perfringens*, um bastonete grande, gram-positivo, formador de endósporos, anaeróbio obrigatório. Essa bactéria também é responsável pela gangrena gasosa humana (ver Capítulo 23, p. 646).

A maioria dos surtos de **gastrenterite por *Clostridium perfringens*** está associada a carnes ou ensopados de carne contaminados com conteúdo intestinal do animal durante o abate. O requerimento nutricional de aminoácidos do patógeno é atendido por esses alimentos e, quando a carne é cozida, o nível de oxigênio é reduzido o suficiente para o crescimento clostridial. Os endósporos sobrevivem à maioria dos aquecimentos de

rotina, e o tempo de geração da bactéria vegetativa é de menos de 20 minutos sob condições ideais. Assim, grandes populações podem se acumular rapidamente quando os alimentos estão sendo armazenados até a hora de servir, ou quando a refrigeração inadequada leva ao resfriamento lento.

O micróbio cresce no trato intestinal e produz uma exotoxina que causa os sintomas típicos de dor abdominal e diarreia. A maioria dos casos é branda e autolimitada e provavelmente nunca é clinicamente diagnosticada. Caso um tratamento seja necessário, recomenda-se reidratação oral. Os sintomas geralmente surgem de 8 a 12 horas após a ingestão. O diagnóstico com frequência é baseado no isolamento e na identificação do patógeno em amostras de fezes.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile*

A **diarreia associada ao *Clostridium difficile*** é uma doença que surgiu nas últimas décadas e se tornou a responsável por mais mortes do que todas as outras infecções intestinais associadas. *C. difficile* é uma bactéria anaeróbia, gram-positiva, formadora de endósporos, encontrada nas fezes de muitos adultos saudáveis. As exotoxinas produzidas por essa bactéria causam uma doença que se manifesta em sintomas que variam de um caso brando de diarreia até colite (inflamação do colo) que apresenta risco à vida. A colite pode resultar em ulceração e possível perfuração da parede intestinal. A doença é geralmente precipitada pelo uso intensivo de antibióticos, sobretudo fluoroquinolonas. A eliminação da maioria das bactérias intestinais competidoras permite a rápida proliferação de *C. difficile* produtor de toxina. Ocorrendo principalmente como uma doença associada aos cuidados de saúde em hospitais e lares de idosos, atualmente a diarreia associada ao *C. difficile* também está afetando a comunidade em geral. Surtos foram registrados em creches, e cuidadores têm adquirido de seus pacientes. A taxa de mortalidade é mais elevada em pacientes idosos. Uma nova linhagem, conhecida como BI/NAP1/027, é capaz de produzir muito mais exotoxina e está ocorrendo em taxas quase epidêmicas.

Gastrenterite por *Bacillus cereus*

Bacillus cereus é uma bactéria grande, gram-positiva, formadora de endósporos, que é muito comum no solo e na vegetação, e geralmente é considerada inofensiva. Contudo, ela foi identificada como a causa de surtos de doenças transmissíveis por alimentos. O aquecimento do alimento nem sempre destrói os esporos, que germinam à medida que o alimento esfria. Como os micróbios competidores foram eliminados no alimento cozido, *B. cereus* cresce rapidamente e produz toxinas. Os pratos de arroz servidos em restaurantes asiáticos parecem especialmente suscetíveis.

Alguns casos de **gastrenterite por *Bacillus cereus*** assemelham-se às intoxicações por *C. perfringens* e são quase em sua totalidade de natureza diarreica (geralmente surgindo de 8-16 horas após a ingestão do alimento). Outros episódios envolvem náuseas e vômitos (geralmente de 2-5 horas após a ingestão). Suspeita-se de que diferentes toxinas estejam envolvidas na produção de diferentes sintomas. Ambas as formas da doença são autolimitadas. As doenças podem ser diferenciadas pelo isolamento de pelo menos 10^5 *B. cereus* por grama de alimentos suspeitos.

As doenças bacterianas do trato GI estão resumidas em Doenças em foco 25.2.

Caso clínico

As bactérias são identificadas como *Escherichia coli* O157. O laboratório utiliza, então, um *fingerprinting* de DNA para identificar que a linhagem de *E. coli* é uma STEC O157. O departamento de saúde do estado, o qual foi notificado sobre a STEC O157 isolada pelo pediatra de Anna, faz novas investigações e rastreia os contatos. A Sra. Abramovic é entrevistada com um questionário padrão, que abrange detalhes históricos de viagens, histórico de consumo de alimentos e de exposição a animais. De acordo com a Sra. Abramovic, Anna não consumiu alimentos de alto risco, como carne moída malcozida e leite não pasteurizado, mas sua festa de aniversário havia sido realizada em um zoológico na semana anterior ao início de seus sintomas. Anna havia acariciado os animais e brincado no chão. Nenhum outro caso foi registrado em sua casa ou entre contatos mais próximos.

O que o departamento de saúde deve fazer em seguida?

708 718 724 731 739

Doenças virais do sistema digestório

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **25-5** Listar os agentes causadores, o modo de transmissão, os sítios de infecção e os sintomas da caxumba.
- **25-6** Diferenciar hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite D e hepatite E.
- **25-7** Listar os agentes causadores, o modo de transmissão e os sintomas das gastrenterites virais.

Embora os vírus não se multipliquem dentro do conteúdo do sistema digestório, como as bactérias, eles invadem muitos órgãos associados a esse sistema.

Caxumba

Os alvos do vírus da caxumba, as glândulas parótidas, estão localizados logo abaixo e na frente das orelhas (ver Figura 25.1). Uma vez que as parótidas consistem em um dos três pares de glândulas salivares do sistema digestório, é apropriado incluir uma discussão sobre a caxumba neste capítulo.

Em geral, a **caxumba** inicia-se com um edema doloroso de uma ou ambas as glândulas parótidas de 16 a 18 dias após a exposição ao vírus (**Figura 25.13**). O vírus é transmissível na saliva e em secreções respiratórias, e sua porta de entrada é o trato respiratório. Uma pessoa infectada é mais infecciosa para as outras pessoas durante as primeiras 48 horas antes do surgi-

mento dos sintomas clínicos. Uma vez que o vírus tenha iniciado a sua multiplicação no trato respiratório e nos linfonodos locais do pescoço, ele atinge as glândulas salivares via sangue. A viremia (a presença de vírus no sangue) começa vários dias antes do início dos sintomas da caxumba e antes do aparecimento do vírus na saliva. O vírus está presente no sangue e na saliva por 3 a 5 dias após o início da doença, e na urina após cerca de 10 dias.

A caxumba é caracterizada por inflamação e edema das glândulas parótidas, febre e dor durante a deglutição. Cerca de 4 a 7 dias após o início dos sintomas, os testículos podem se tornar inflamados, condição denominada *orquite*. Isso ocorre em cerca de 20 a 40% dos homens após a puberdade. A esterilidade é uma consequência possível, mas rara. Outras possíveis complicações incluem meningite, inflamação dos ovários e pancreatite.

Uma vacina viva atenuada efetiva está disponível e frequentemente é administrada como parte da vacina trivalente para o sarampo, a caxumba e a rubéola (MMR, de *measles*, *mumps*, *rubella*). Uma segunda infecção é rara, e casos envolvendo somente uma glândula parótida ou aqueles subclínicos (cerca de 15-20% dos infectados) são tão efetivos quantos os casos clínicos de caxumba bilateral em conferir imunidade.

Se a confirmação de um diagnóstico (o qual geralmente se baseia apenas nos sintomas) é desejada, o vírus pode ser isolado por técnicas de cultivo de células ou em ovos embrionados e identificado por ensaios de ELISA.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a caxumba é considerada uma doença do sistema digestório? **25-5**

Hepatite

A **hepatite** é uma inflamação do fígado. Ao menos cinco vírus diferentes causam a hepatite, e provavelmente outros serão descobertos ou se tornarão mais bem conhecidos. A hepatite é um resultado ocasional da infecção por outros vírus, como o vírus Epstein-Barr (EBV) ou o citomegalovírus (CMV). Fármacos e toxicidade química também podem causar hepatite aguda, que é clinicamente idêntica à hepatite viral. As características de várias formas de hepatite viral estão resumidas em Doenças em foco 25.3, na página 728.

Hepatite A

O *vírus da hepatite A* (*HAV*, de *hepatitis A virus*) é o agente causador da **hepatite A**. O vírus tem um RNA de fita simples e não apresenta um envelope. Ele pode ser cultivado em cultura de células.

Após uma entrada típica por via oral, o HAV se multiplica no revestimento epitelial do trato intestinal. A viremia ocorre eventualmente, e o vírus se dissemina para o fígado, os rins e o baço. O vírus se dissemina nas fezes e também pode ser detectado no sangue e na urina. A quantidade de vírus excretado é maior antes do surgimento dos sintomas e então diminui rapidamente. Assim, um trabalhador que manuseia alimentos, responsável por disseminar o vírus, pode não parecer doente naquele momento. O vírus provavelmente pode

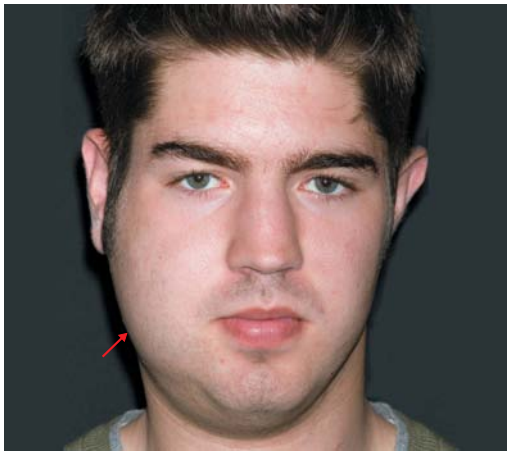


Figura 25.13 Um caso de caxumba. Este paciente mostra o edema típico da caxumba.

P Como o vírus da caxumba é transmissível?

sobreviver por vários dias em superfícies como tábuas de corte. A contaminação da comida ou da bebida pelas fezes é auxiliada pela resistência do HAV aos desinfetantes clorados nas concentrações comumente usadas na água. Os moluscos, como as ostras, que vivem em águas contaminadas, também são uma fonte de infecção.

Pelo menos 50% das infecções por HAV são subclínicas, especialmente em crianças. Nos casos clínicos, os sintomas iniciais são anorexia (perda de apetite), mal-estar, náuseas, diarreia, desconforto abdominal, febre e calafrios. Esses sintomas surgem mais provavelmente em adultos, durando de 2 a 21 dias, e a taxa de mortalidade é baixa. Epidemias por todo o Estados Unidos ocorrem a cada 10 anos, principalmente em pessoas com idade inferior a 14 anos. Em alguns casos também há icterícia (os sinais são cor amarelada da pele e do branco dos olhos) e urina escura, típica das infecções do fígado. Nesses casos, o fígado torna-se sensível e aumentado.

Não existe forma crônica da hepatite A, e o vírus geralmente se dissemina somente durante o estágio agudo da doença. O período de incubação dura em média 4 semanas e varia de 2 a 6 semanas, o que dificulta os estudos epidemiológicos para a fonte das infecções. Não há reservatórios animais.

Nos Estados Unidos, a porcentagem da população que se torna infectada com HAV é muito maior entre os grupos de baixo nível socioeconômico (72-88%) do que entre os grupos de nível socioeconômico médio e alto (18-30%). Os 30 mil ou mais casos relatados nos Estados Unidos a cada ano representam somente uma fração do número real.

A doença aguda é diagnosticada através da detecção de IgM anti-HAV, uma vez que esses anticorpos surgem cerca de 4 semanas após a infecção e desaparecem cerca de 3 a 4 meses após a infecção. A recuperação resulta em imunidade por toda a vida.

Não existe nenhum tratamento específico para a doença, mas pessoas em risco de exposição ou que foram expostas à hepatite A podem receber imunoglobulina, que oferece proteção

DOENÇAS EM FOCO 25.2

Doenças bacterianas do sistema digestório inferior

Um garoto de 8 anos apresentou diarreia, calafrios, febre (39,3°C), cólicas abdominais e vômitos por 3 dias. No mês seguinte, seu irmão de 12 anos apresentou os mesmos sintomas. Duas semanas antes de o primeiro paciente ficar doente, a família havia comprado uma pequena tartaruga-do-ouvido-vermelho (< 10 cm) em um mercado de pulgas. Utilize a tabela abaixo e as informações das páginas 712 a 716 para identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.

As tartarugas-do-ouvido-vermelho devem ter > 10 cm, ou seja, devem ser grandes o suficiente para que as crianças não as coloquem na boca.

Doença	Patógeno	Sintomas	Intoxicação/ infecção	Teste diagnóstico	Tratamento
Intoxicação alimentar estafilocócica	*Staphylococcus aureus*	Náuseas, vômitos e diarreia	Intoxicação (enterotoxina)	Fagotipagem	Nenhum
Shigelose (disenteria bacilar)	*Shigella* spp.	Dano tecidual e disenteria	Infecção (endotoxina e toxina Shiga, exotoxina)	Isolamento das bactérias em meio seletivo	Quinolonas
Salmonelose	*Salmonella enterica*	Náuseas e diarreia	Infecção (endotoxina)	Isolamento das bactérias em meio seletivo, sorotipagem	Reidratação oral
Febre tifoide	*Salmonella typhi*	Febre alta, mortalidade significativa	Infecção (endotoxina)	Isolamento das bactérias em meio seletivo, sorotipagem	Quinolonas; cefalosporinas
Cólera	*Vibrio cholerae* O:1 e O:139	Diarreia com grande perda de água	Infecção (exotoxina)	Isolamento das bactérias em meio seletivo	Reidratação; doxiciclina
Gastrenterite por *Vibrio parahaemolyticus*	*V. parahaemolyticus*	Diarreia semelhante ao do cólera, mas geralmente mais branda	Infecção (enterotoxina)	Isolamento das bactérias em meio contendo 2–4% de NaCl	Reidratação; antibióticos
Gastrenterite por *Escherichia coli*	EPEC, EIEC, EAEC, ETEC	Diarreia aquosa	Infecção (exotoxinas)	Isolamento das bactérias em meio seletivo, *fingerprinting* de DNA	Reidratação oral
***E. coli* enter-hemorrágica produtora de toxina Shiga**	*E. coli* O157:H7	Disenteria semelhante à Shigella; colite hemorrágica, HUS	Infecção, toxina Shiga (exotoxina)	Isolamento, teste de fermentação do sorbitol, *fingerprinting* de DNA	Reidratação intravenosa, monitoramento de eletrólitos séricos
Gastrenterite por *Campylobacter*	*Campylobacter jejuni*	Febre, dor abdominal, diarreia	Infecção	Isolamento em baixa tensão de O_2 e alta tensão de CO_2	Nenhum
Úlcera péptica por *Helicobacter*	*Helicobacter pylori*	Úlcera péptica	Infecção	Teste de depuração respiratória da ureia; cultura bacteriana	Antimicrobianas
Gastrenterite por *Yersinia*	*Yersinia enterocolitica*	Dor abdominal e diarreia, normalmente branda; pode ser confundida com apendicite	Infecção (endotoxina)	Cultura, sorotipagem	Reidratação oral
Gastrenterite por *Clostridium perfringens*	*Clostridium perfringens*	Geralmente limitada à diarreia	Infecção (exotoxina)	Isolamento das bactérias	Reidratação oral
Diarreia associada ao *C. difficile*	*Clostridium difficile*	De diarreia branda a colite, 1 a 2,5% de mortalidade	Infecção (exotoxina)	Ensaio de citotoxicidade	Metronidazol, vancomicina
Gastrenterite por *Bacillus cereus*	*B. cereus*	Pode assumir a forma de diarreia, náuseas, vômitos	Intoxicação	Isolamento de $\geq 10^5$ *B. cereus*/g de alimento	Nenhum

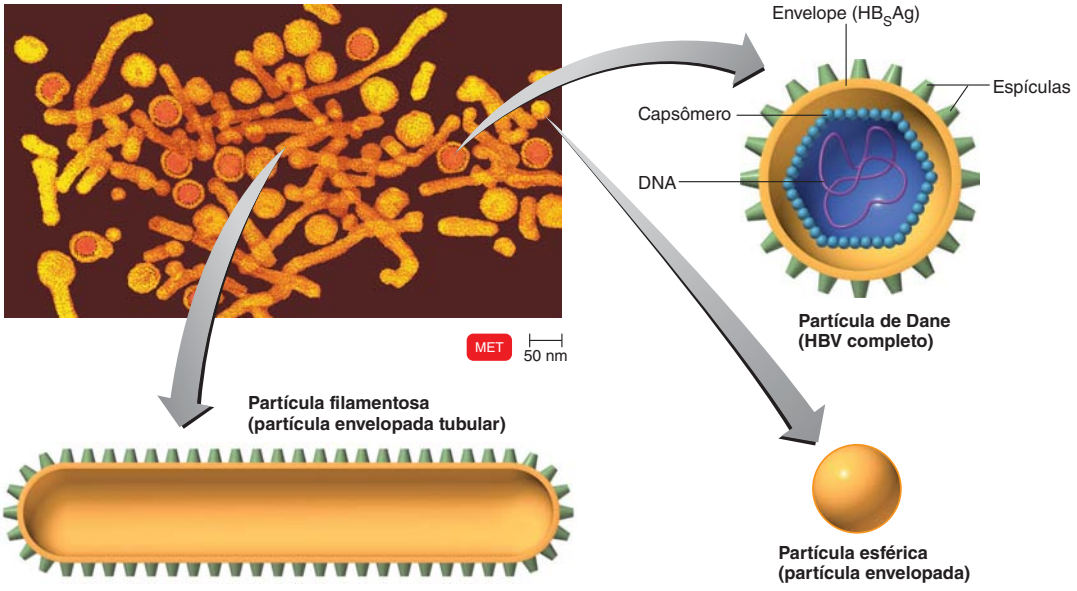


Figura 25.14 Vírus da hepatite B (HBV). A micrografia e as ilustrações mostram os tipos distintos de partículas de HBV discutidos no texto.

P Quais são as outras causas de hepatites virais?

por vários meses. Vacinas inativadas estão disponíveis atualmente e são recomendadas para pessoas que viajarão para áreas de doença endêmica e para grupos de alto risco, como homens homossexuais e usuários de drogas injetáveis (UDIs). A vacinação para HAV atualmente faz parte do calendário recomendado de vacinação infantil.

Hepatite B

A **hepatite B** é causada pelo *vírus da hepatite B* (HBV, de *hepatitis B* virus). O HBV e o HAV são vírus completamente diferentes: o HBV é maior, seu genoma é de DNA de dupla-fita e ele é envelopado. O HBV é um vírus de DNA singular; em vez de replicar seu DNA diretamente, ele passa por um estágio intermediário de RNA, semelhante a um retrovírus. Uma vez que o HBV frequentemente é transmissível por transfusões de sangue, esse vírus tem sido intensamente estudado, a fim de se determinar como identificar um sangue contaminado.

O soro de pacientes com hepatite B contém três partículas distintas (**Figura 25.14**). A maior é o vírion completo; ela é infecciosa e capaz de se replicar. Essa partícula é muitas vezes referida como *partícula de Dane*, em homenagem ao virologista que a observou pela primeira vez. Existem também *partículas esféricas* menores, com cerca da metade do tamanho de um vírion completo, e *partículas filamentosas*, que são partículas tubulares similares em diâmetro às partículas esféricas, mas com um comprimento cerca de dez vezes maior. As partículas esféricas e filamentosas são componentes não organizados do vírion, sem ácidos nucleicos; a montagem evidentemente não é muito eficiente, e grande parte desses componentes não organizados se acumula. Felizmente, essas numerosas partículas não organizadas contêm *antígeno de superfície do vírus da hepatite B* (*HBsAg*, de *hepatitis B surface antigen*), que pode ser detectado com anticorpos anti-HBsAg. Esses testes de anticorpo possibilitam a triagem conveniente do sangue para o HBV.

Profissionais da área da saúde e outros que diariamente estão em contato com sangue apresentam uma incidência consideravelmente mais elevada de hepatite B do que os membros da população em geral. Estima-se que milhares de trabalhadores da saúde sejam infectados a cada ano nos Estados Unidos. Os regulamentos federais requerem que os empregados expostos ao sangue recebam vacinações gratuitas de seus empregadores. Também há casos de transmissão aos pacientes por cirurgiões e dentistas. É mais seguro se utilizar seringas e agulhas descartáveis para cada paciente. Os usuários de drogas injetáveis frequentemente compartilham seringas e agulhas e não as esterilizam corretamente; como consequência, eles também têm alta incidência de hepatite B. O sangue pode conter até 1 bilhão de vírus por mililitro. Portanto, não é surpreendente que o vírus também esteja presente em muitos fluidos corporais, como a saliva, o leite materno e o sêmen, mas não em fezes ou urina livres de sangue. A transmissão pelo sêmen doado para inseminação artificial tem sido documentada, e o sêmen foi implicado na transmissão entre heterossexuais com múltiplos parceiros e em homossexuais do sexo masculino. As medidas tomadas para impedir a transmissão do HIV também tiveram um efeito na incidência das infecções por HBV. Uma mãe positiva para o HBsAg, principalmente se for uma portadora crônica, pode transmitir a doença para o seu lactente, geralmente no parto. Na maioria dos casos, esse tipo de transmissão pode ser prevenido administrando imunoglobulina da hepatite B (HBIG, de *hepatitis B immune globulin*) ao

DOENÇAS EM FOCO 25.3

Características das hepatites virais

Fígado saudável.

Fígado lesionado pela hepatite C.

A hepatite é uma inflamação do fígado. A hepatite crônica pode ser assintomática ou pode haver evidência de doença do fígado (incluindo cirrose ou câncer de fígado). A hepatite pode ser causada por uma variedade de vírus, álcool ou fármacos; entretanto, ela é mais frequentemente causada por um dos vírus da tabela abaixo. Utilize a tabela abaixo para determinar qual vírus é a causa mais provável da seguinte infecção: após comerem em um restaurante, 355 pessoas são diagnosticadas com o mesmo vírus da hepatite.

Tipo de hepatite	Patógeno	Sintomas	Período de incubação	Modo de transmissão	Teste diagnóstico	Tratamento	Vacina
A	Vírus da hepatite A, Picornaviridae	A maioria é subclínica; febre, cefaleia; indisposição, icterícia nos casos severos; sem doença crônica	2 a 6 semanas	Ingestão	Anticorpos IgM	Imunoglobulina	Vírus inativado Imunoglobulina pós-exposição
B	Vírus da hepatite B, Hepadnaviridae	Frequentemente subclínica; similar ao HAV, porém sem cefaleia; maior probabilidade de progressão para dano hepático severo; ocorrência de doença crônica	4 a 26 semanas	Parenteral; contato sexual	Anticorpos IgM	Interferon alfa e análogos de nucleosídeo	Vacina geneticamente modificada produzida em levedura
C	Vírus da hepatite C, Flaviviridae	Similar ao HBV, mais propensa a se tornar crônica	2 a 22 semanas	Parenteral	PCR para detecção do RNA viral	Peginterferon e ribavirina	Nenhum
D	Vírus da hepatite D, gênero Deltaviridae	Dano grave do fígado; alta taxa de mortalidade; doença crônica pode ocorrer	6 a 26 semanas	Parenteral; requer coinfecção com o vírus da hepatite B	Anticorpos IgM	Nenhum	A vacina contra o HBV induz imunidade protetora
E	Vírus da hepatite E, Caliciviridae	Similar ao HAV, mas mulheres grávidas podem apresentar alta mortalidade; sem doença crônica	2 a 6 semanas	Ingestão	Anticorpos IgM, PCR para detecção do RNA viral	Nenhum	A vacina contra o HAV induz imunidade protetora

recém-nascido imediatamente após o parto. Esses bebês também devem ser vacinados.

Um terço da população mundial apresenta evidência sorológica de infecção prévia, mas a maioria das pessoas já conseguiu depurar o vírus. Mais de 350 milhões de pessoas tornaram-se portadores crônicos do vírus. A maioria desses portadores são asiáticos e africanos, com uma proporção considerável oriunda dos países mediterrâneos. Eles adquirem a infecção ao nascimento ou nos primeiros dois anos após o nascimento. Muitos portadores crônicos, por fim, morrem de câncer do fígado ou de cirrose hepática (endurecimento e degeneração; ver foto na página anterior).

A infecção pelo HBV pode assumir vários caminhos. Existe uma diferença marcante entre a infecção crônica e a infecção aguda pelo HBV. Se um indivíduo é infectado pelo HBV, pode se desenvolver uma hepatite aguda. A maioria desses casos se resolverá espontaneamente à medida que o paciente depura o vírus. Cerca de 5% dos casos de hepatite B aguda progredirá para hepatite B crônica.

Hepatite B aguda Muitos casos de hepatite B aguda são subclínicos; a pessoa infectada muitas vezes desconhece a presença da infecção. Em cerca de um terço dos casos, o paciente exibe sintomas da doença – a pessoa não se sente bem e frequentemente manifesta febre baixa, náuseas e dor abdominal. Por fim, podem ser observados icterícia, urina escura e outras evidências de danos hepáticos. Um longo período de recuperação gradual, marcado por fadiga e indisposição, se segue à medida que o fígado danificado se recupera. Contudo, em alguns casos (menos de 1%), o paciente desenvolve *hepatite fulminante*, causando dano hepático súbito e maciço; a sobrevivência sem um transplante de fígado é incomum. Se um caso de hepatite persistir por mais de 6 meses, a condição é considerada crônica.

Hepatite B crônica A maioria dos indivíduos que sofre de hepatite B aguda consegue depurar o vírus com sucesso, mas algumas pessoas falham nessa depuração e desenvolvem hepatite B crônica. As pessoas quando são infectadas muito jovens apresentam uma maior probabilidade de se tornarem portadores crônicos. O risco para lactentes é de cerca de 90%; em crianças com idade entre 1 e 5 anos, é de 25 a 50%. Adolescentes e jovens adultos apresentam um risco muito mais baixo, de apenas 6 a 10%. No geral, até 10% dos pacientes infectados tornam-se portadores crônicos do vírus. Para alguns, a condição é essencialmente assintomática: eles são considerados portadores inativos e têm um baixo risco de progressão para doença clínica. Muitos outros sofrem de indisposição, perda de apetite e fadiga generalizada – mas geralmente sem evidência de icterícia. Nos casos em que a infecção crônica resulta em cirrose hepática, o paciente torna-se gravemente doente. Testes de função hepática geralmente são realizados, levando a um diagnóstico. Sem tratamento, o prognóstico é insatisfatório, porém isso varia. O câncer de fígado se desenvolve em alguns casos. Na verdade, o câncer de fígado é a forma mais prevalente de câncer na África subsaariana e no leste da Ásia, regiões em que a hepatite B é extremamente comum.

A hepatite é uma doença mundial, mas existe uma diferença significativa na expressão clínica da hepatite entre as áreas de alta prevalência e as de baixa prevalência.

Nos países que apresentam uma alta prevalência (asiáticos), a infecção pelo HBV tende a ser adquirida na época do nascimento (perinatal) de mães infectadas. Por isso, o sistema imune não reconhece a diferença entre o vírus e o hospedeiro, o que resulta em um elevado nível de tolerância imunológica. Devido a essa tolerância, a infecção não é acompanhada de um quadro de hepatite aguda; em vez disso, uma infecção crônica, geralmente vitalícia, se estabelece. Esse é o caso em cerca de 90% das pessoas infectadas. Apesar da tolerância imunológica ao HBV, algumas lesões hepáticas ocorrem e existe um alto risco de morte em decorrência de doença hepática, sobretudo entre os homens.

Em contrapartida, nos países que apresentam uma baixa prevalência (ocidentais), a maioria das infecções agudas pelo HBV ocorre em decorrência da exposição a sangue ou outros fluidos corporais infectados. É uma doença geralmente de jovens adultos que apresentam comportamentos de risco – uso de drogas injetáveis ou promiscuidade sexual, por exemplo. O contato íntimo não sexual de longo prazo com uma pessoa infectada também pode transmitir o HBV. As pessoas infectadas que são imunocompetentes desenvolvem uma forte resposta imune, e o vírus é depurado em todas elas, exceto em cerca de 1% dos infectados. Esses pacientes têm uma incidência muito menor de doença crônica e de câncer hepático.

O diagnóstico do HBV é geralmente baseado nos sintomas, seguido por testes de função hepática. Testes sorológicos podem detectar antígenos do HBV e anticorpos contra ele. A presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HB_sAg) indica a presença do vírus no sangue. Após o vírus ser depurado, surge o anticorpo anti-HB_sA (anticorpo de superfície), e o paciente é considerado imune. A detecção do antígeno "e" da hepatite B (HBeAg, de *hepatitis B "e" antigen*), um marcador do nucleocapsídeo, geralmente indica que o vírus está se replicando vigorosamente. Se esse antígeno desaparecer e for substituído por anticorpos contra ele, isso normalmente indica que a doença hepática associada à replicação viral diminuiu. Isso também significa que o paciente é considerado menos infeccioso para as outras pessoas.

A prevenção de infecções pelo HBV envolve muitas estratégias. As mais importantes incluem precauções, como o uso de agulhas e seringas descartáveis, e o uso de contraceptivos de barreira. A triagem do sangue a ser transfundido tem reduzido muito o risco. As vacinas contra o HBV têm sido amplamente utilizadas mundialmente, sendo atualmente parte integrante do calendário de vacinação infantil nos Estados Unidos. A incidência de infecções pelo HBV tem declinado abruptamente em áreas nas quais a vacina está em uso, e a eliminação eventual da doença é possível.

Não foi possível cultivar o HBV em cultura celular, uma etapa essencial para o desenvolvimento das vacinas contra a pólio, caxumba, sarampo e rubéola. As vacinas contra o HBV disponíveis utilizam HB_sAg produzido por uma levedura geneticamente modificada. A imunização é recomendada para os grupos de alto risco; uma listagem parcial incluiria os profissionais da saúde expostos a sangue e hemoderivados, pessoas submetidas à hemodiálise, pacientes e funcionários em instituições de saúde mental, usuários de drogas intravenosas (UDIs) e homens sexualmente ativos.

Não há tratamentos específicos para as infecções agudas pelo HBV. Para a infecção crônica pelo HBV, atualmente existem sete tratamentos aprovados. Contudo, nenhum deles é seguramente curativo, em grande parte porque o DNA do vírus integra-se ao genoma do hospedeiro. O objetivo do tratamento das infecções crônicas pelo HBV consiste em reduzir a quantidade de DNA viral a níveis indetectáveis pelo ensaio da PCR.

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Uma fonte segura de sangue

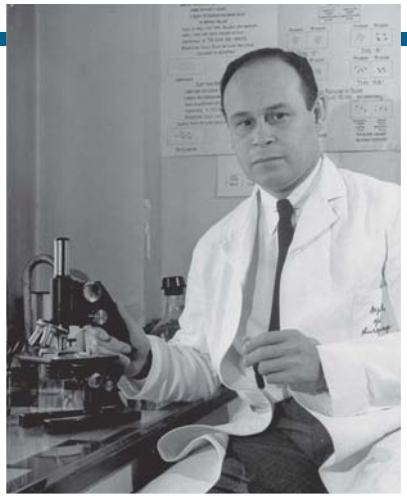
Antes da criação dos bancos de sangue, um médico realizava a tipagem do sangue de amigos de seu paciente até que o tipo sanguíneo adequado fosse encontrado. Na década de 1940, os bancos de sangue tornaram-se função de especialistas. Um avanço importante na proteção dos suprimentos sanguíneos contra agentes infecciosos foi uma mudança para um sistema de doadores voluntários, em 1979. (Doadores voluntários têm taxa de infecção mais baixa do que os doadores pagos.)

O grande número de pacientes hemofílicos que foram infectados pelo HIV no início da década de 1980, levantou novas questões em relação à segurança dos suprimentos de sangue. Atualmente, testes sorológicos são realizados rotineiramente no sangue doado para detectar a presença de vírus, bactérias e protozoários selecionados.

Infelizmente, os testes sorológicos podem não detectar uma contaminação no sangue de doadores recém-infectados, devido ao espaço de tempo (janela imunológica) que existe entre o momento da infecção e o surgimento dos anticorpos. Atualmente, praticamente todas as doações de sangue e plasma passam pela triagem para HCV, HIV e vírus do Oeste do Nilo pelo teste de ácido nucleico (NAT, de *nucleic acid testing*), que detecta diretamente o ácido nucleico do vírus. O NAT reduziu a "janela de atraso" na detecção de infecções recém-adquiridas para aproximadamente 25 dias para o HCV e 12 dias para o HIV. Contudo, o NAT leva vários dias para ser finalizado. As plaquetas, que perdem a validade após 5 dias, são liberadas antes que o NAT tenha sido concluído.

A preocupação em relação a uma potencial contaminação do sangue pelo HIV levou à criação da política de proibição da doação de sangue por homens homossexuais. Novas tecnologias podem depurar o sangue, removendo 99,9% dos leucócitos, os quais abrigam muitos vírus. Outras tecnologias modernas inativam quaisquer bactérias ou vírus que estejam presentes no sangue. A Cruz Vermelha Norte-Americana exige que o plasma seja tratado para a inativação de vírus.

O objetivo é tornar os suprimentos sanguíneos os mais seguros possíveis. Substitutos de sangue sintético podem um dia descartar a necessidade de doadores.



O médico norte-americano Charles Drew inventou a técnica de separação do plasma que permitiu a estocagem do sangue, ou a criação dos "bancos."

As decisões de tratamento são realizadas com base em diversos fatores, como a idade do paciente e o estágio da doença. As coinfecções com HIV ocorrem com frequência e complicam o tratamento. Os antivirais disponíveis incluem o interferon alfa (nome genérico) e o peginterferon (ver p. 460 para uma discussão sobre interferons), bem como diversos análogos de nucleosídeos, como a lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir DF. Em geral, o curso do tratamento estende-se ao longo de vários meses. Combinações de pelo menos dois fármacos são recomendadas para minimizar o desenvolvimento de resistência. O transplante de fígado frequentemente é a opção final de tratamento.

Hepatite C

Na década de 1960, surgiu uma forma anteriormente insuspeita de hepatite transmissível por transfusão, atualmente chamada de **hepatite C**. Essa nova forma de hepatite rapidamente se tornou a responsável por quase todos os casos de hepatite transfusional - uma vez que a testagem para o HBV eliminou esse vírus dos suprimentos sanguíneos. Eventualmente, testes sorológicos foram desenvolvidos para detectar anticorpos contra o vírus da hepatite C (HCV, de *hepatitis C virus*) que, de forma semelhante, reduziram a transmissão do HCV para níveis muito baixos. Entretanto, existe uma demora de cerca de 70 a 80 dias entre a infecção e o aparecimento de anticorpos detectáveis contra o HCV. A presença do HCV no sangue contaminado não pode ser detectada durante esse intervalo, e 1 a cada 100 mil transfusões ainda pode resultar em infecção. Laboratórios de coleta de sangue nos Estados Unidos podem atualmente detectar o sangue contaminado por HCV em um período de 25 dias a partir da infecção. (Ver quadro Aplicações da microbiologia sobre a segurança dos suprimentos sanguíneos.) Um teste de PCR pode detectar o RNA viral dentro de 1 a 2 semanas pós-infecção.

O HCV contém um RNA de fita simples e é envelopado. O vírus não destrói a célula infectada, mas desencadeia uma resposta inflamatória que, ou promove a depuração da infecção, ou destrói lentamente o fígado. (Ver foto na p. 728.) O vírus é capaz de rápida variação genética para evadir do sistema imune. Essa característica, juntamente com o fato de que atualmente o isolamento do vírus é muito ineficiente, dificulta as pesquisas que buscam o desenvolvimento de uma vacina efetiva.

A hepatite C tem sido descrita como uma epidemia silenciosa, matando mais pessoas que a Aids nos Estados Unidos. Essa doença é clinicamente inaparente na maioria das vezes – poucas pessoas apresentam sintomas reconhecíveis até terem decorrido cerca de 20 anos. Provavelmente, um terço dos indivíduos infectados pelo HCV depuram o vírus espontaneamente. Até hoje, provavelmente somente uma minoria de infecções já foi diagnosticada. Frequentemente, a hepatite C é detectada somente durante algum exame de rotina, como para o seguro saúde ou para doação de sangue. A maioria dos casos, talvez cerca de 85%, progride para hepatite crônica, uma taxa muito mais alta que a do HBV. Pesquisas indicam uma estimativa de que 3,2 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas nos Estados Unidos. Cerca de 25% dos pacientes cronicamente infectados desenvolvem cirrose hepática ou câncer hepático. A hepatite C provavelmente seja a maior causa de transplante de fígado. Pessoas

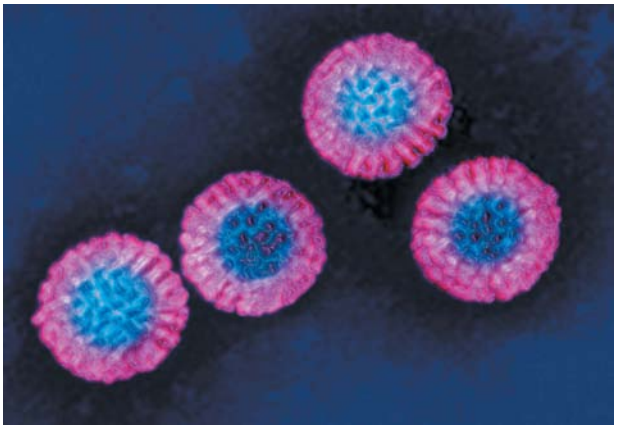


Figura 25.15 ***Rotavirus.*** Esta micrografia eletrônica corada negativamente mostra a morfologia do *rotavírus* (*rota* = roda), que dá nome ao vírus.

P Que doença o rotavírus causa?

infectadas com HCV devem ser imunizadas contra HAV e HBV (uma vacina combinada já se encontra disponível) uma vez que não podem correr o risco de novas complicações hepáticas.

A prevenção do HCV é limitada a uma exposição minimizada, tendo em vista que até mesmo compartilhar itens, como lâminas de barbear, escovas de dente e alicates de unha, é muito perigoso. Uma fonte comum de infecção é o uso compartilhado de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis. Pelo menos 80% desse grupo estão infectados com HCV. Em um caso excepcional, a doença foi transmitida entre indivíduos através de um mesmo canudo usado para cheirar cocaína. Curiosamente, em mais de um terço dos casos, o modo de transmissão – por sangue contaminado, contato sexual ou outro meio – não pode ser identificado.

O tratamento de escolha é uma combinação de fármacos, peginterferon e ribavirina. A desvantagem é que esse tratamento é muito dispendioso e requer um regime de meses. Essa medicação tem muitos efeitos colaterais potencialmente severos. Entretanto, a completa erradicação do HCV é atingida em muitos casos. Uma combinação de três fármacos, um inibidor de protease, um análogo de nucleosídeo e um inibidor não nucleosídeo da polimerase, foi aprovada como um tratamento promissor para pacientes que não responderam a outros fármacos.

Outros vírus de hepatite

A **hepatite D** pode se manifestar como hepatite aguda (*forma de coinfecção*) ou crônica (*forma de superinfecção*). Em pessoas que apresentam um caso de hepatite B aguda autolimitada, a coinfecção com o HDV desaparece à medida que o HBV é eliminado do sistema, e a condição assemelha-se a um caso típico de hepatite B aguda. Todavia, se a infecção pelo HBV progride para o estágio crônico, a superinfecção pelo HDV frequentemente é acompanhada de lesão hepática progressiva e de uma taxa de fatalidade várias vezes superior à de pessoas infectadas apenas pelo HBV

A hepatite D está ligada epidemiologicamente à hepatite B. Nos Estados Unidos e no norte da Europa, a doença ocorre predominantemente em grupos de alto risco, como em usuários de drogas injetáveis.

O **vírus da hepatite E** (**HEV**, de *hepatitis E virus*), é disseminado pela transmissão fecal/oral, de modo muito similar ao vírus da hepatite A, ao qual se assemelha clínica e estruturalmente. A doença é endêmica em áreas que não possuem um saneamento adequado, principalmente na Índia e no sudeste da Ásia. O HEV não causa doença hepática crônica, mas, por alguma razão ainda desconhecida, ele é responsável por uma taxa de mortalidade superior a 20% em mulheres grávidas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Das diversas hepatites causadas pelos vírus HAV, HBV, HCV, HDV e HEV, quais possuem atualmente vacinas efetivas para a sua prevenção? **25-6**

Gastrenterite viral

A gastrenterite aguda é uma das doenças mais comuns em seres humanos. Cerca de 90% dos casos de gastrenterite aguda viral são causados por *Rotavirus* ou por calicivírus humanos, mais conhecidos como vírus Norwalk, atualmente classificados no gênero *Norovirus*.

Rotavirus

Os ***Rotavirus*** (**Figura 25.15**) provavelmente são a causa mais comum de gastrenterite viral, sobretudo em crianças. Estima-se que

Caso clínico

O departamento de saúde faz uma visita ao zoológico para investigar os animais que tiveram contato com Anna. Swabs retais ou amostras fecais são coletadas dos diversos animais e isoladas (ver tabela).

Isolamento de STEC O157 a partir de amostras fecais/swabs retais coletadas no zoológico

Animal(is)	Nº de animais	Nº. de animais com isolados idênticos ao padrão de DNA da STEC O157 de Anna
Cervos	8	1
Asno	1	0
Cabras	8	2
Galinha d´angola	5	0
Lhama	1	0
Pavão	1	0
Porco	1	0
Coelhos	10	0
Ovelha	4	3

Com base nestes resultados, qual é o modo de transmissão mais provável e como a transmissão pode ser prevenida?

ele cause cerca de 3 milhões de casos, mas menos de 100 mortes a cada ano nos Estados Unidos. A mortalidade é muito mais alta nos países menos desenvolvidos, uma vez que as terapias de reidratação nem sempre estão disponíveis nessas regiões. Mais de 90% das crianças nos Estados Unidos são infectadas por volta dos 3 anos de idade. Em alguns casos, os pais também se tornam infectados. A imunidade adquirida faz as infecções por *Rotavirus*, exceto por determinadas amostras, serem muito menos comuns em adultos. Na maioria dos casos, após um período de incubação de 2 a 3 dias, o paciente apresenta febre baixa, diarreia e vômitos, os quais persistem por aproximadamente uma semana.

Os casos de *Rotavírus* geralmente atingem um pico durante os meses mais frios do inverno. Estima-se que uma dose infecciosa seja de menos de 100 partículas virais, e o paciente dissemina milhões em cada grama de fezes. A primeira vacina para prevenir a infecção por rotavírus, introduzida em 1998, foi retirada do mercado após o desenvolvimento de sérios problemas nos indivíduos vacinados. Em 2006, uma vacina viva de administração oral foi licenciada. As infecções por rotavírus são rotineiramente diagnosticadas por diversos tipos de testes disponíveis comercialmente, como imunoensaios enzimáticos. O tratamento, em geral, é limitado à terapia de reidratação oral.

Norovirus

Os ***Norovirus*** foram inicialmente identificados durante um surto de gastrenterite em Norwalk, Ohio, em 1968. O agente responsável foi identificado, em 1972, e denominado *Norwalk virus*. Mais tarde, diversos vírus similares foram identificados e este grupo foi inicialmente denominado *Norwalk-like viruses* (vírus semelhantes ao Norwalk). Todos foram considerados membros dos calicivírus (do latim *calyx*, que significa cálice – depressões semelhantes a cálices são visíveis nos vírus) e são atualmente denominados *norovírus*. O cultivo desses vírus não é prático e eles não infectam os animais de laboratório usuais. Os seres humanos tornam-se infectados pela transmissão fecal-oral a partir de água e alimentos contaminados e até mesmo de aerossóis de vômito. A dose infectiva pode ser de apenas 10 partículas virais. Os vírus continuam a ser disseminados por muitos dias após os pacientes estarem assintomáticos. Mais de 20 milhões de casos de gastrenterite por *Norovirus* ocorrem anualmente nos Estados Unidos, mas somente cerca de 300 mortes. Cerca de 50% dos norte-americanos adultos mostram evidência sorológica de infecção prévia. (Ver quadro Foco clínico, no Capítulo 9, p. 259.) A amostra atualmente dominante de norovírus surgiu por volta de 2002, o que é atribuído a uma série de fatores possíveis. Essa amostra pode ser mais virulenta ou ambientalmente mais estável; além disso, algumas pessoas podem ter apresentado resistência a ela em exposições prévias. A resistência natural a uma amostra específica pode durar apenas alguns meses, no máximo três anos.

A eliminação e a prevenção da transmissão após um surto em um cruzeiro ou restaurante, por exemplo, tem provado ser um problema desafiador. Os vírus apresentam uma persistência incomum em superfícies ambientais, incluindo maçanetas de portas ou botões de elevador. O CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomenda o uso de géis sanitizantes para as mãos, como o *Purell*, que contém > 62% de etanol. Os norovírus não possuem um envelope lipídico e, portanto, não são inativados de maneira segura pelo etanol. Grande parte da eficácia dessas medidas provavelmente está relacionada à remoção mecânica do patógeno, assim como na lavagem das mãos com sabão. Para uma maior descontaminação, superfícies não porosas requerem soluções contendo 1.000 a 5.000 ppm de hipoclorito (uma solução de 1:50 ou 1:10 de cloro alvejante a 5,26%, respectivamente). O EPA recomenda o uso de um composto de peroxigênio (ver p. 194), chamado de Virkon-S, para a descontaminação de superfícies.

Para a detecção de norovírus em amostras fecais, os laboratórios utilizam testes sensíveis de PCR e ensaios imunoenzimáticos (EIAs). A disponibilidade desses ensaios novos e sensíveis permitiu que os norovírus fossem reconhecidos como uma das causas mais comuns (pelo menos metade dos surtos recentes de origem alimentar nos Estados Unidos) de gastrenterites não bacterianas.

Seguindo-se um período de incubação de 18 a 48 horas, o paciente apresenta vômito e/ou diarreia por 2 ou 3 dias. A diarreia é o sintoma mais prevalente em crianças; a maioria dos adultos apresenta quadros diarreicos, embora muitos adultos tenham somente vômitos. A gravidade dos sintomas, com frequência, depende da dose infectiva.

O único tratamento para gastrenterite viral é a reidratação oral, ou, em casos excepcionais, a reidratação intravenosa.

As doenças virais do trato GI estão resumidas em Doenças em foco 25.4.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- As duas causas mais comuns de gastrenterites virais são o rotavírus e o norovírus. Qual deles atualmente pode ser prevenido por uma vacina? **25-7**

Doenças fúngicas do sistema digestório

OBJETIVO DO APRENDIZADO

25-8 Identifique as causas da intoxicação por ergot e por aflatoxina.

Alguns fungos produzem toxinas, chamadas de *micotoxinas*, que causam doenças sanguíneas, distúrbios do sistema nervoso, dano renal, dano hepático e até mesmo câncer. A intoxicação por micotoxinas é considerada quando múltiplos pacientes apresentam sinais e sintomas clínicos similares. O diagnóstico é geralmente baseado em achados de fungos ou micotoxinas em alimentos suspeitos (Doenças em foco 25.5, p. 737).

Intoxicação por ergot e por aflatoxina

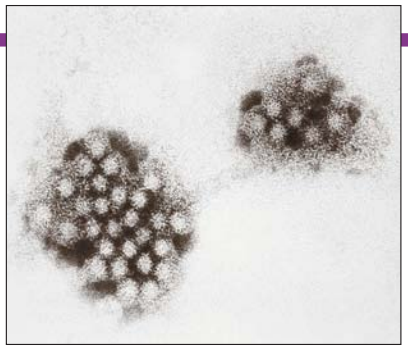
As micotoxinas produzidas por *Claviceps purpurea*, um fungo que causa infecções em culturas de grãos, causam a **intoxicação por ergot** após a ingestão de centeio ou outros cereais em grão contaminados com o fungo. A toxina pode restringir o fluxo sanguíneo nos membros, resultando em gangrena. Ela também pode causar sintomas alucinógenos, produzindo um comportamento bizarro, similar ao causado pelo LSD.

A *aflatoxina* é uma micotoxina produzida pelo fungo *Aspergillus flavus*, um bolor comum. Essa micotoxina tem sido encontrada em muitos alimentos, mas é mais provável de ser encontrada em amendoins. A **intoxicação por aflatoxina** pode causar danos severos ao gado quando sua ração está contaminada com *A. flavus*. Embora o risco para os seres humanos seja desconhecido, existe uma forte evidência de que a aflatoxina contri-

DOENÇAS EM FOCO 25.4

Doenças virais do sistema digestório

Um surto de diarreia se inicia em meados de junho, atinge o pico em meados de agosto e diminui gradualmente em setembro. Um caso clínico de diarreia (3 evacuações durante um período de 24 horas) é definido em um membro de um clube de natação. O vírus mostrado à direita é isolado de um paciente. Utilize a tabela para identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.



Vírus cultivado das fezes do paciente.

Doença	Patógeno	Sintomas	Período de incubação	Teste diagnóstico	Tratamento
Caxumba	Vírus da caxumba, Paramyxoviridae	Edema doloroso das glândulas parótidas	16 a 18 dias	Sintomas; cultivo viral	Vacina preventiva
Gastrenterite viral	*Rotavirus*	Vômito e diarreia por 1 semana	1 a 3 dias	Ensaio imunoenzimático para antígenos virais nas fezes	Reidratação oral
	Norovirus	Vômito e diarreia por 2 a 3 dias	18 a 48 horas	PCR	Reidratação oral
Hepatite (ver Doenças em foco 25.3, p. 728)					

bua para a cirrose e para o câncer hepático em algumas partes do mundo, como a Índia e a África, onde os alimentos estão sujeitos à contaminação por aflatoxinas.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a conexão entre os sintomas alucinógenos ocasionais produzidos pela intoxicação por ergot e aqueles produzidos por uma droga ilícita moderna? **25-8**

Doenças protozoóticas do sistema digestório

OBJETIVO DO APRENDIZADO

25-9 Listar os agentes causadores, os mecanismos de transmissão, os sintomas e os tratamentos para giardíase, criptosporidiose, infecção diarreica por *Cyclospora*, e disenteria amebiana.

Vários protozoários patogênicos completam seus ciclos vitais no sistema digestório humano. Em geral, eles são ingeridos como cistos resistentes e infecciosos e são disseminados em números muito maiores como cistos recém-produzidos.

Giardíase

Giardia intestinalis (também conhecida como *G. lamblia* e, ocasionalmente, como *G. duodenalis*) é um protozoário flagelado capaz de se aderir firmemente à parede intestinal humana (**Figura 25.16**). Em 1681, van Leeuwenhoek descreveu-os como tendo "corpos... um pouco mais compridos do que largos e sua barriga, que era achatada, possuía diversas patas pequenas".

G. intestinalis é a causa da **giardíase**, uma doença diarreica prolongada. Algumas vezes persistindo por semanas, a giardíase é caracterizada por mal-estar, náuseas, flatulência (gases intestinais), fraqueza, perda de peso e cólicas abdominais. O odor

Figura 25.16 A forma de trofozoíto de *Giardia intestinalis*, o protozário flagelado que causa a giardíase. Observe a marca circular deixada na parede intestinal pela ventosa ventral que o parasito usa para se fixar. O lado dorsal é levemente curvado e o conteúdo intestinal move-se facilmente em torno do microrganismo aderido.

P O que é o teste do fio para a giardíase?

distinto do sulfeto de hidrogênio frequentemente pode ser detectado no hálito ou nas fezes. O protozoário muitas vezes ocupa um espaço tão grande na parede intestinal que interfere na absorção dos alimentos.

Surtos de giardíase nos Estados Unidos ocorrem com frequência, principalmente durante estações de acampamento e de natação. Cerca de 7% da população são portadores saudáveis e disseminam os cistos em suas fezes. O patógeno também é disseminado por uma série de mamíferos selvagens, sobretudo castores, e a doença ocorre em mochileiros que consomem água não tratada oriunda de fontes naturais.

A maioria dos surtos é transmissível por suprimentos de água contaminada. Em uma pesquisa nacional recente das águas de superfície que servem como fontes para os municípios dos Estados Unidos, o protozoário foi detectado em 18% das amostras. Uma vez que o estágio de cisto é relativamente insensível ao cloro, a filtração ou fervura dos suprimentos de água geralmente é necessária para a eliminação dos cistos da água.

Como *G. intestinalis* não pode ser detectada de maneira confiável nas fezes por meio de exames microscópicos, o *teste da fita* muitas vezes é usado como diagnóstico. Nesse teste, uma cápsula de gelatina com cerca de 140 cm de fio fino é deglutida pelo paciente. Uma das pontas do fio é presa à bochecha. A cápsula de gelatina se dissolve no estômago, e uma bolsa de borracha pesada, envolvida pela cápsula e aderida à outra extremidade do fio, penetra no intestino superior. Após algumas horas, o fio é removido pela boca e examinado para a detecção da forma de trofozoíto da *G. intestinalis*. Vários testes ELISA comercialmente disponíveis detectam tanto os ovos quanto o parasito em amostras de fezes. Esses testes são especialmente úteis para a triagem epidemiológica. O CDC (Centers for Disease Control and Prevention) atualmente recomenda um teste de anticorpo fluorescente (FA, de *fluorescent-antibody*) direto (ver Figura 18.11a, p. 508) para a detecção de cistos. Esses testes são particularmente úteis para triagem epidemiológica. O teste para *Giardia* na água para consumo é difícil, mas frequentemente necessário para prevenir ou localizar surtos de doenças. Esses testes muitas vezes são combinados com testes para o protozoário *Cryptosporidium*, discutido na próxima seção.

O tratamento com metronidazol ou hidrocloreto de quinacrina geralmente é efetivo dentro de uma semana. A FDA (órgão norte-americano que controla a aprovação e o uso de alimentos e medicamentos) aprovou recentemente um novo fármaco de uso oral, a nitazoxanida, para a criptosporidiose (ver Figura 25.17) e a giardíase. Como o metronidazol, esse fármaco afeta as vias metabólicas anaeróbias e requer um regime de tratamento curto.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- A giardíase é causada pela ingestão de um cisto ou de um oocisto? **25-9**

Criptosporidiose

A **criptosporidiose** é causada pelo protozoário *Cryptosporidium*. As espécies mais prevalentes que afetam seres humanos são *C. parvum* e *C. hominis*. O termo *criptosporidiose* (a equipe médica frequentemente refere-se apenas como *cripto*) descreve infecções por ambos os organismos. A infecção ocorre quando um indivíduo ingere oocistos de *Cryptosporidium* (**Figura 25.17**).

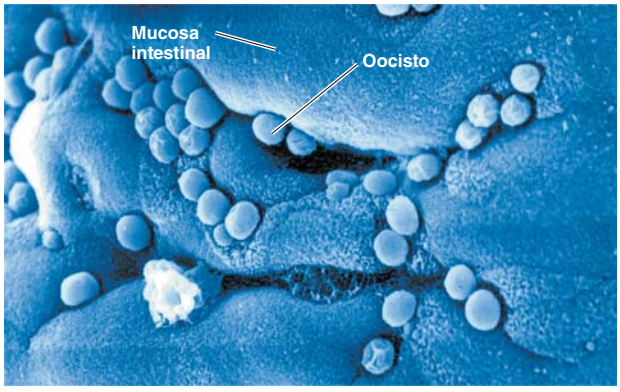


Figura 25.17 Criptosporidiose. Os oocistos de *Cryptosporidium hominis* são mostrados aqui embebidos na mucosa intestinal.

P Como a criptosporidiose é transmissível?

Os oocistos, eventualmente, liberam esporozoítos no intestino delgado. Os esporozoítos móveis invadem as células epiteliais do intestino e passam por um ciclo que, eventualmente, libera oocistos que serão excretados nas fezes. (Comparar com o ciclo de vida similar de *Toxoplasma gondii*, na Figura 23.23, p. 663). A doença é uma diarreia semelhante à cólera com uma duração de 10 a 14 dias. Em pessoas imunodeficientes, incluindo pacientes com Aids, a diarreia torna-se progressivamente mais severa e é potencialmente letal.

A infecção é transmissível para os seres humanos, em grande parte, através de sistemas de água para recreação e para consumo, contaminados com oocistos de *Cryptosporidium*, principalmente oriundos de dejetos de animais, sobretudo do gado. Estudos nos Estados Unidos mostram que muitos, se não todos, lagos, córregos e até poços estão contaminados. Os oocistos, como os cistos de *G. intestinalis*, são resistentes à cloração e devem ser removidos da água por filtração. Até mesmo a filtração muitas vezes falha nessa remoção. Isso é especialmente verdadeiro em piscinas, onde os sistemas de cloração e filtração são ineficientes na remoção dos oocistos. Alternativas à cloração de rotina incluem a radiação ultravioleta, a ozonização e o dióxido de cloro. Ver quadro Foco clínico, no Capítulo 12, página 347. Uma dose infectiva pode ser tão baixa quanto dez oocistos. A transmissão fecal-oral resultante de um saneamento inadequado também ocorre; muitos surtos já foram relatados em creches.

O teste da água é importante, mas os métodos disponíveis atualmente têm sido descritos como incômodos, demorados e ineficazes. O mais usado é um teste de FA que pode detectar simultaneamente os cistos de *G. lamblia* e os oocistos de *Crytosporidium*. A testagem regular da água provavelmente se tornará obrigatória, e as pesquisas que buscam métodos mais simples e mais confiáveis para esse processo têm alta prioridade para a saúde pública.

O fármaco recomendado para tratamento é a recentemente introduzida nitazoxanida, também efetiva nos tratamentos de giardíase.

A criptosporidiose é diagnosticada de forma mais confiável em laboratório pela detecção de oocistos em amostras fecais,

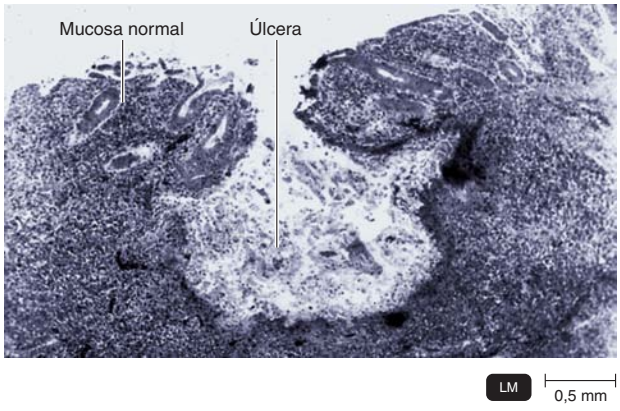


Figura 25.18 Uma secção da parede intestinal mostrando uma ulceração típica em forma de cantil, causada por *Entamoeba histolytica*.

P Se a lesão progredir o bastante, pode ser potencialmente letal?

por meio de um exame microscópico, muitas vezes acompanhados de ensaios para a detecção de anticorpos utilizando os testes FA. O teste de FA direto é considerado o "padrão-ouro". A presença de antígenos de oocistos ou esporozoítos nas amostras fecais também pode ser determinada pelo uso de imunoensaios disponíveis comercialmente.

Infecção diarreica por *Cyclospora*

Um protozoário descoberto em 1993 é responsável por uma série de surtos recentes de doença diarreica. Este patógeno foi denominado *Cyclospora cayetanensis*.

Os sintomas da **infecção diarreica por *Cyclospora*** são alguns dias de diarreia aquosa, porém em alguns casos ela pode persistir por semanas. A doença é especialmente debilitante para pessoas imunossuprimidas, como os pacientes com Aids. É incerto se os seres humanos são o único hospedeiro para o protozoário. A maioria dos surtos foi associada à ingestão de oocistos na água, em frutas silvestres contaminadas ou alimentos mal-cozidos. Presume-se que os alimentos tenham sido contaminados por oocistos disseminados nas fezes humanas, ou possivelmente de aves do campo.

O exame microscópico pode identificar os oocistos, que têm aproximadamente o dobro do diâmetro daqueles do *Cryptosporidium*. Não existe, de fato, nenhum teste satisfatório para detectar a contaminação de alimentos. A combinação antibiótica de trimetoprim e sulfametoxazol é utilizada no tratamento.

Disenteria amebiana (amebíase)

A **disenteria amebiana**, ou **amebíase**, é disseminada principalmente por alimentos ou água contaminados por cistos do protozoário amebiano *Entamoeba histolytica* (ver Figura 12.19b, p. 340). Embora o ácido do estômago possa destruir os trofozoítos, ele não afeta os cistos. No trato intestinal, a parede do cisto é digerida, e os trofozoítos são liberados. Em seguida, eles multiplicam-se nas células epiteliais da parede do intestino grosso. O resultado é uma disenteria grave; as fezes contêm caracteristicamente sangue e muco. Os trofozoítos alimentam-se dos tecidos no trato gastrintestinal (**Figura 25.18**).

Infecções bacterianas graves resultam se a parede intestinal for perfurada. Os abscessos podem necessitar de tratamento cirúrgico, e a invasão de outros órgãos, particularmente o fígado, não é incomum. Talvez 5% da população dos Estados Unidos seja de portadores assintomáticos de *E. histolytica*. Em todo o mundo, estima-se que uma pessoa em cada dez esteja infectada, a maioria de forma assintomática, e que cerca de 10% dessas infecções progridam para os estágios mais graves.

O diagnóstico depende, em grande parte, da recuperação e da identificação dos patógenos nas fezes. (Hemácias, ingeridas à medida que o parasito se alimenta do tecido intestinal e observadas dentro do estágio de trofozoíto de uma ameba, auxiliam na identificação de *E. histolytica*.) Vários testes sorológicos também podem ser utilizados para o diagnóstico, incluindo a aglutinação em látex e testes com anticorpo fluorescente. Esses testes são especialmente úteis quando as áreas afetadas estão fora do trato intestinal e o paciente não está disseminando amebas nas fezes.

O metronidazol associado ao iodoquinol são os fármacos de escolha para o tratamento.

Doenças helmínticas do sistema digestório

OBJETIVO DO APRENDIZADO

25-10 Liste os agentes causadores, os mecanismos de transmissão, os sintomas e os tratamentos para teníase, hidatidose, oxiurose, ancilostomíase, tricuríase, ascaridíase e triquinelose.

Os parasitos helmínticos são muito comuns no trato intestinal humano, principalmente em regiões quentes e úmidas que possuem condições de saneamento inadequadas. A **Figura 25.19** mostra a incidência mundial estimada de infecção por alguns helmintos intestinais. Estas doenças são chamadas de *doenças tropicais negligenciadas* (*DTN*) (ver quadro Panorama, pp. 622-623), uma vez que matam 500 mil pessoas anualmente nos países mais pobres e ainda não estão sob controle. Apesar do tamanho e

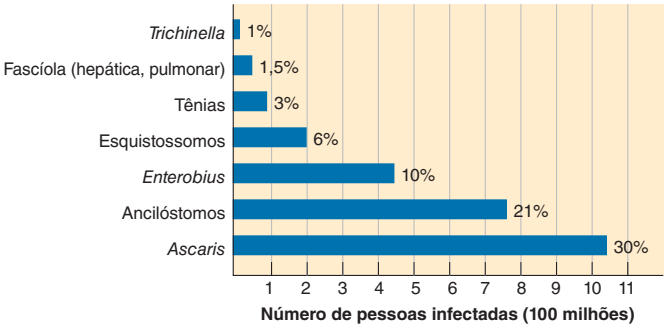


Figura 25.19 Prevalência mundial de infecções humanas por helmintos intestinais selecionados. Dois bilhões de pessoas estão infectadas.

Fonte: Organização Mundial da Saúde.

P Como cada uma dessas doenças é transmissível?

do aspecto formidável desses parasitos, as infecções brandas frequentemente produzem poucos sintomas. Eles se tornaram tão bem adaptados aos seus hospedeiros humanos e vice-versa que, quando sua presença é revelada, muitas vezes é uma surpresa. As infecções graves podem provocar uma ampla variedade de sintomas, descritos a seguir.

Teníases

O ciclo de vida de uma **tênia** típica estende-se por três estágios. O verme adulto vive no intestino de um hospedeiro humano, onde produz ovos que são excretados nas fezes (ver Figura 12.27, p. 348). Os ovos são ingeridos por animais, como bovinos em pastejo, nos quais os ovos eclodem em uma forma larval, chamada de *cisticerco*, que se aloja nos músculos dos animais. As infecções humanas por tênias se iniciam com o consumo de carne de boi, porco ou peixe mal-cozida, contendo cisticercos. Os cisticercos se desenvolvem em tênias adultas, que se fixam à parede intestinal com a ajuda de ventosas presentes no escólex (ver fotografia na Figura 12.27).

A tênia adulta do gado de corte, *Taenia saginata*, raramente causa sintomas significativos além de um vago desconforto abdominal. Contudo, pode haver uma angústia psicológica quando um metro ou mais de segmentos destacados (proglótides), ocasionalmente, soltam-se e inesperadamente escapam pelo ânus.

A Taenia solium, a tênia do porco, possui um ciclo de vida similar ao da tênia do boi. Uma diferença importante é que a *T. solium* pode produzir o estágio larval no hospedeiro humano. A **teníase** desenvolve-se quando o verme adulto infecta o intestino humano. Essa é uma condição geralmente benigna e assintomática, mas o hospedeiro expele continuamente ovos de *T. solium*, os quais contaminam mãos e alimentos em condições sanitárias precárias. A **cisticercose**, infecção com o estágio larval, pode se desenvolver quando seres humanos ou suínos ingerem ovos de *T. solium*. Esses ovos podem deixar o trato digestório e se desenvolvem em larvas, que se alojam no tecido (geralmente cérebro ou músculos). Os cisticercos no tecido muscular são relativamente benignos e causam poucos sintomas graves, mas as larvas, ocasionalmente, alojam-se no olho, causando a **cisticercose oftálmica**, que afeta a visão (**Figura 25.20**). A doença mais grave e comum é a **neurocisticercose**, que surge quando as larvas se desenvolvem em regiões do sistema nervoso central, como no cérebro. A neurocisticercose, que é endêmica no México e na América Central, tornou-se uma condição bastante comum em algumas regiões dos Estados Unidos que possuem grandes populações de imigrantes mexicanos e da América Central.

Os sintomas frequentemente mimetizam aqueles da epilepsia ou de um tumor cerebral. O número de casos relatados reflete, em parte, o uso da tomografia computadorizada (TC) ou de imagens de ressonância magnética (IRM) no diagnóstico. Em áreas endêmicas, pode-se fazer uma triagem dos pacientes neurológicos com testes sorológicos para anticorpos anti-*T. solium*.

A tênia do peixe, *Diphyllobothrium latum*, é encontrada no lúcio, na truta, na perca e no salmão. O CDC tem emitido alertas sobre os riscos de infecção pela tênia do peixe em sashimis e sushis (pratos japoneses preparados com peixe cru), alimentos que têm se popularizado cada vez mais. Para relatar uma situação comum, cerca de 10 dias após ingerir sushi, uma pessoa desenvolveu sintomas de distensão abdominal, flatulência, eructação, cólicas abdominais intermitentes e diarreia. Oito dias depois, o paciente eliminou uma tênia com 1,2 m de comprimento, identificada como uma espécie de *Diphyllobothrium*.

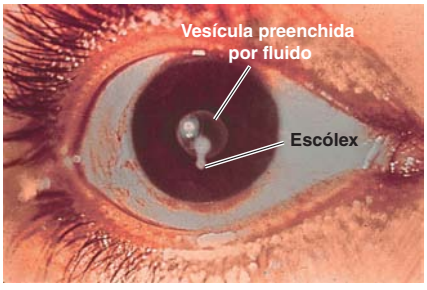


Figura 25.20 Cisticercose oftálmica. Alguns casos de cisticercose afetam o olho.

P Qual órgão é mais facilmente afetado pela neurocisticercose?

O diagnóstico laboratorial consiste na identificação de ovos ou segmentos de tênia nas fezes. Tênias adultas no estágio intestinal podem ser eliminadas com fármacos antiparasitários, como o praziquantel e o albendazol. Os casos de neurocisticercose podem, algumas vezes, ser tratados com fármacos, mas estes frequentemente agravam a situação, e pode ser necessária uma cirurgia para a remoção dos cisticercos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

Qual espécie de tênia é a causa da cisticercose? **25-10**

Hidatidose

Uma das tênias mais perigosas é a *Echinococcus granulosus*, que possui apenas alguns milímetros de comprimento (ver Figura 12.28, p. 349). A doença ocorre mais frequentemente em pessoas que criam ovelhas ou caçam ou aprisionam animais selvagens.

Uma vez ingeridos por um ser humano, os ovos do *E. granulosus* podem migrar para vários tecidos do corpo. O fígado e os pulmões são os sítios mais comuns, porém o cérebro e diversos outros sítios também podem ser infectados. Uma vez no local, os ovos desenvolvem-se em **cistos hidáticos**, que podem crescer até um diâmetro de 1 cm em alguns meses (**Figura 25.21**). Em algumas localizações, os cistos podem não ser aparentes por muitos anos. Em locais onde eles são livres para se expandir, tornam-se enormes, contendo até 15 L de líquido.

Lesões podem ocorrer devido ao tamanho do cisto em áreas como o cérebro ou o interior dos ossos. Se o cisto se rompe no hospedeiro, pode levar ao desenvolvimento de muitos cistos-filhos. Outro fator na patogenicidade desses cistos é que o líquido contém material proteináceo, ao qual o hospedeiro torna-se sensibilizado. Se o cisto subitamente se romper, o resultado pode ser um choque anafilático potencialmente letal.

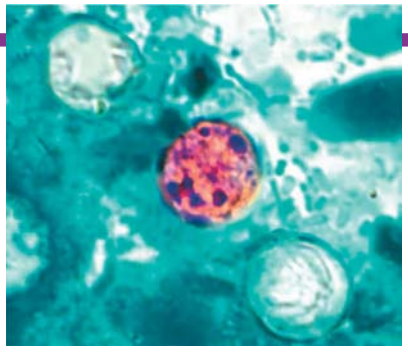
Para o diagnóstico, diversos testes sorológicos que detectam anticorpos circulantes são úteis na triagem. Se disponíveis, métodos de diagnóstico por imagem, como raios X, TC e IRM, são mais eficientes.

O tratamento normalmente é a remoção cirúrgica, mas deve-se ter cuidado para evitar a liberação de fluido e a potencial

DOENÇAS EM FOCO 25.5

Doenças fúngicas, protozoóticas e helmínticas do sistema digestório inferior

Agentes de saúde pública da Pensilvânia foram notificados de casos de diarreia aquosa, com movimentos intestinais frequentes, muitas vezes intensos, entre pessoas associadas a um abrigo (p. ex., residentes, funcionários e voluntários). A doença está associada ao consumo de ervilhas de neve. Utilize a tabela para identificar as possíveis causas desses sintomas.



Coloração álcool-ácido resistente das fezes de um paciente.

Doença	Patógeno	Sintomas	Reservatório ou hospedeiro	Teste diagnóstico	Tratamento
DOENÇAS FÚNGICAS					
Intoxicação por ergot	*Claviceps purpurea*	Diminuição do fluxo sanguíneo para os membros; alucinógeno	Micotoxina produzida pelo fungo que cresce em grãos	Detecção de escleródios fúngicos no alimento	Nenhum
Intoxicação por aflatoxina	*Aspergillus flavus*	Cirrose hepática; câncer hepático	Micotoxina produzida pelo fungo que cresce no alimento	Imunoensaio para detecção da toxina no alimento	Nenhum
DOENÇAS PROTOZOÓTICAS					
Giardíase	*Giardia intestinalis*	O protozoário adere-se à parede intestinal, pode inibir a absorção de nutrientes; diarreia	Água; mamíferos	FA	Metronidazol; quinacrina
Criptosporidiose	*Cryptosporidium hominis*, *C. parvum*	Diarreia autolimitada; pode apresentar risco à vida em pacientes imunossuprimidos	Gado bovino; água	Coloração álcool-ácido resistente; FA; ELISA	Reidratação oral
Infecção diarreica por *Cyclospora*	*Cyclospora cayetanensis*	Diarreia aquosa	Seres humanos; aves; normalmente ingerido com frutas e vegetais	Coloração álcool-ácido resistente	Trimetoprim e sulfametoxazol
Disenteria amebiana (Amebíase)	*Entamoeba histolytica*	A ameba lisa as células epiteliais do intestino, causando abscessos; taxa de mortalidade significativa	Seres humanos	Microscopia; sorologia	Metronidazol
DOENÇAS HELMÍNTICAS					
Teníases	*Taenia saginata*, *T. solium*, *Diphyllobothrium latum*	Esses helmintos causam poucos sintomas; as larvas da tênia do porco podem se encistar em muitos órgãos (neurocisticercose) e causar danos	Hospedeiro intermediário: bois, porcos e peixes; hospedeiro definitivo: seres humanos	Exame microscópico de fezes	Praziquantel; albendazol
Hidatidose	*Echinococcus granulosus*	Forma larval no corpo; pode ser muito grande e causar danos	Hospedeiro intermediário: seres humanos; hospedeiro definitivo: cães	Sorologia; exames de raios X	Remoção cirúrgica; albendazol
Oxiurose	*Enterobius vermicularis*	Prurido ao redor do ânus	Hospedeiro intermediário e definitivo: seres humanos	Exame microscópico	Pamoato de pirantel
Ancilostomíase	*Necator americanus*, *Ancyclostoma duodenale*	Grandes infecções podem resultar em anemia	As larvas penetram na pele a partir do solo; hospedeiro definitivo: seres humanos	Exame microscópico	Mebendazol
Ascaridíase	*Ascaris lumbricoides*	Os helmintos vivem do conteúdo intestinal não digerido e causam poucos sintomas	Hospedeiro intermediário e definitivo: seres humanos	Exame microscópico	Mebendazol
Tricuríase	*Trichuris trichiura*	Diarreia, desnutrição	Hospedeiro intermediário e definitivo: seres humanos	Exame microscópico de fezes	Albendazol, mebendazol
Triquinelose	*Trichinella spiralis*, *T. nativa*	As larvas encistam-se no músculo estriado; normalmente há poucos sintomas, mas as grandes infecções podem ser fatais	Hospedeiro intermediário e definitivo: mamíferos (incluindo seres humanos)	Biópsia; ELISA	Mebendazol; corticosteroides

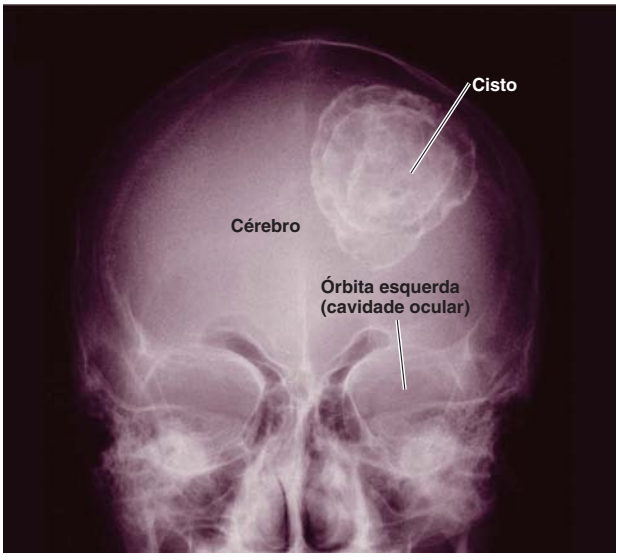


Figura 25.21 Um cisto hidático formado pelo *Echinococcus granulosus*. Um cisto grande pode ser visto neste raio X do cérebro de um indivíduo infectado.

P Como um cisto hidático pode afetar o corpo?

disseminação da infecção ou choque anafilático. Se a remoção não for possível, o fármaco albendazol pode destruir os cistos.

Nematódeos

Oxiurose

Muitos de nós estamos familiarizados com o verme **oxiúro**, *Enterobius vermicularis* (ver Figura 12.29, p. 350). Esse pequeno verme (fêmeas têm 8-13 mm de comprimento; machos, 2-5 mm) migra para fora do ânus do hospedeiro humano para depositar seus ovos, causando prurido local. Famílias inteiras podem se tornar infectadas. O diagnóstico normalmente é baseado na detecção dos ovos ao redor do ânus. Eles podem ser visualizados em fitas de celulose transparentes pressionadas contra a pele com o lado adesivo voltado para baixo. A fita é transferida para uma lâmina e visualizada ao microscópio. Fármacos como o pamoato de pirantel (frequentemente disponível sem prescrição médica) e o mebendazol normalmente são efetivos no tratamento.

Ancilostomíase

As **infecções por ancilóstomos** antigamente eram consideradas doenças parasitárias muito comuns nos Estados do sudeste norte-americano. Nos Estados Unidos, a espécie mais frequentemente encontrada é *Necator americanus*. Outra espécie, *Ancyclostoma duodenale*, é amplamente disseminada pelo mundo.

Os ancilóstomos fixam-se à parede intestinal e alimentam-se de sangue e tecido, em vez de alimento parcialmente digerido (**Figura 25.22**), de forma que a presença de um grande número de vermes pode levar à anemia e a um comportamento letárgico. Infecções graves também podem levar a um sintoma incomum, conhecido como *pica*, uma compulsão por alimentos peculiares, como amido de engomar roupas ou terra contendo certo tipo de argila. A pica é um sintoma de anemia por deficiência de ferro.

A incidência da ancilostomíase tem diminuído significativamente com a melhoria das condições sanitárias e a prática do uso de calçados, uma vez que o ciclo de vida dos ancilóstomos requer que as fezes humanas penetrem o solo e que a pele nua entre em contato com o solo contaminado. As infecções por ancilóstomos são diagnosticadas pela detecção de ovos do parasito nas fezes e podem ser tratadas efetivamente com mebendazol.

Ascaridíase

Uma das infecções helmínticas mais disseminadas é a **ascaridíase**, causada por *Ascaris lumbricoides*. Essa condição é familiar para muitos médicos norte-americanos. No sudeste dos Estados Unidos, essa é uma doença bastante comum, com uma incidência de 20 a 60% na população infantil. Em todo o mundo, talvez 30% da população esteja infectada. O diagnóstico é frequentemente realizado quando um verme adulto emerge do ânus, da boca, ou do nariz (ver Capítulo 12, p. 349). Esses vermes podem ser muito grandes, alcançando até 30 cm de comprimento (**Figura 25.23**). No trato intestinal, eles vivem no alimento parcialmente digerido e causam poucos sintomas.

O ciclo de vida do verme se inicia quando os ovos são disseminados nas fezes de uma pessoa (cerca de 200 mil por dia) e, em condições sanitárias precárias, são ingeridos por outra pessoa. No intestino superior, os ovos eclodem em pequenas larvas vermiformes, que passam à corrente sanguínea e, então, aos pulmões. A seguir, as larvas migram para a garganta e são deglutidas. Elas desenvolvem-se em adultos que depositam ovos nos intestinos.

Nos pulmões, as pequenas larvas podem causar alguns sintomas pulmonares. Números extremamente grandes podem bloquear o intestino e os ductos biliar ou pancreático. Os vermes geralmente não causam sintomas graves, mas sua presença pode se manifestar de modos perturbadores. As consequências mais significativas da infecção com *A. lumbricoides* são oriundas das migrações dos vermes adultos. Já houve casos de vermes saindo do corpo de crianças pequenas pelo umbigo e escapando pelas narinas de pessoas dormindo. As fezes são utilizadas em exames

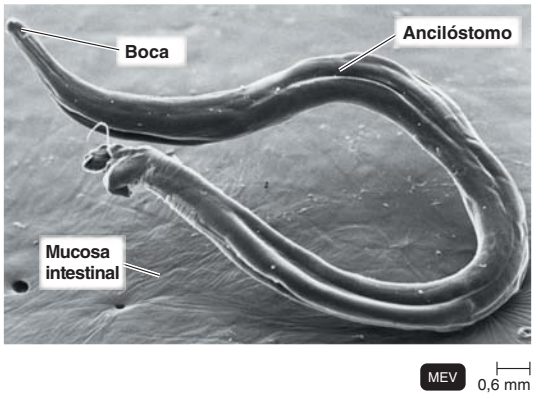


Figura 25.22 Verme *Ancylostoma*. A boca do ancilóstomo é adaptada à fixação e alimentação no tecido. Os machos costumam ter 8 a 11 mm de comprimento, e as fêmeas, 10 a 13 mm.

P Como uma infecção por um ancilóstomo pode levar à anemia?

Figura 25.23 ***Ascaris lubricoides*, a causa da ascaridíase.** Estes vermes intestinais são grandes, a fêmea tem até 30 cm de comprimento.

P Quais as principais características do ciclo de vida do *A. lumbricoides*?

microscópicos para a localização de ovos no diagnóstico. Uma vez que a ascaridíase seja diagnosticada, pode ser tratada efetivamente com mebendazol ou albendazol.

Tricuríase (*Trichuris trichiura*)

As infestações por **tricurídeos**, conhecidas como *tricuríases*, são disseminadas nas regiões tropicais do mundo, sobretudo na Ásia. O nome do nematódeo, *Trichuris trichiura* (do grego *trichos* = cabelo, e *oura* = cauda), é derivado de sua morfologia. Os vermes têm de 30 a 50 mm de comprimento. O corpo principal é fino e semelhante a um fio de cabelo, mas a extremidade posterior se torna abruptamente espessa, assemelhando-se a um chicote enovelado com seu punho – portanto, daí surgiu o nome popular de "*verme-chicote*". Nos Estados Unidos, sua distribuição e incidência são similares às do *A. lumbricoides*. Durante o exame microscópico de amostras fecais, técnicos de medicina ocasionalmente encontrarão o ovo distintivo dos tricurídeos (**Figura 25.24**). Nos Estados Unidos, os ovos estão presentes em um pouco mais de 1% da população. Nos Estados do Sudeste, as crianças adquirem os ovos infecciosos a partir do solo contaminado; nessa região dos Estados Unidos, a incidência de tricuríase em crianças é de cerca de 20%.

Figura 25.24 **Ovo de *Trichuris trichiura*.** Esse ovo distintivo assemelha-se a uma bandeja de chá com alças.

P Como a tricuríase é transmissível?

Quando um ovo embrionado é ingerido, ele eclode e entra nas glândulas intestinais (criptas de Lieberkühn, invaginações profundas revestidas por células que secretam suco intestinal). Os vermes desenvolvem-se nessas criptas e, lentamente, começam a cavar túneis em direção à superfície interior do intestino. Por fim, o verme posiciona-se de modo que a sua extremidade posterior se estende para o lúmen intestinal e a extremidade anterior, semelhante a um fio de cabelo, permanece enterrada na mucosa. O verme vive lá por vários anos como um parasito tecidual, alimentando-se de conteúdo celular e sangue. As infecções brandas com menos de 100 vermes geralmente passam despercebidas, mas infestações muito graves podem causar dor abdominal e diarreia. A tricuríase também pode causar anemia e desnutrição, resultando em perda de peso significativa e retardo no crescimento. O tratamento é realizado com mebendazol ou albendazol, embora a maioria dos casos não exija atenção médica.

Triquinelose

A maioria das infecções pelo pequeno nematódeo *Trichinella spiralis*, chamadas de **triquinelose** (antigamente denominada *triquinose*), são insignificantes. As larvas em forma encistada estão localizadas nos músculos do hospedeiro. Em 1970, autópsias de rotina de músculos do diafragma humano mostraram que cerca de 4% dos cadáveres testados eram portadores desse parasito.

Resolução do caso clínico

Como Anna teve contato com três animais diferentes que possuem uma linhagem idêntica de *E. coli,* é mais do que provável que ela tenha sido infectada pelos animais do zoológico. A STEC O157 associada a animais de zoológico tem sido relacionada ao contato direto com animais (i. e., ao tocá-los ou alimentá-los) ao contato indireto (i. e., pela serragem ou maravalha), e à exposição a roupas, sapatos, carrinhos ou outros fômites contaminados.

As visitas ao jardim zoológico são atividades de lazer populares e também se tornaram ferramentas importantes para a educação de crianças. Os visitantes desses locais parecem enfrentar apenas um baixo risco de infecção por STEC O157, oriunda dos animais ou do ambiente de fazenda, tendo em vista os números relativamente pequenos de casos humanos registrados anualmente em relação ao grande número de visitantes. Bovinos e outros ruminantes, como ovinos e caprinos, são reservatórios naturais importantes de STEC O157. Não é prático tentar excluir os animais que carreiam STEC O157, pois normalmente não manifestam sintomas clínicos, e a disseminação do patógeno parece ser intermitente e transiente. A colonização de bovinos com STEC O157 geralmente dura 2 meses ou menos. O CDC recomenda que os parques de animais forneçam locais adequados para a lavagem das mãos e postos de orientação para informar aos visitantes sobre a importância da lavagem das mãos após deixar os recintos dos animais. Anna ingere muitos fluidos e se recupera em 5 dias.

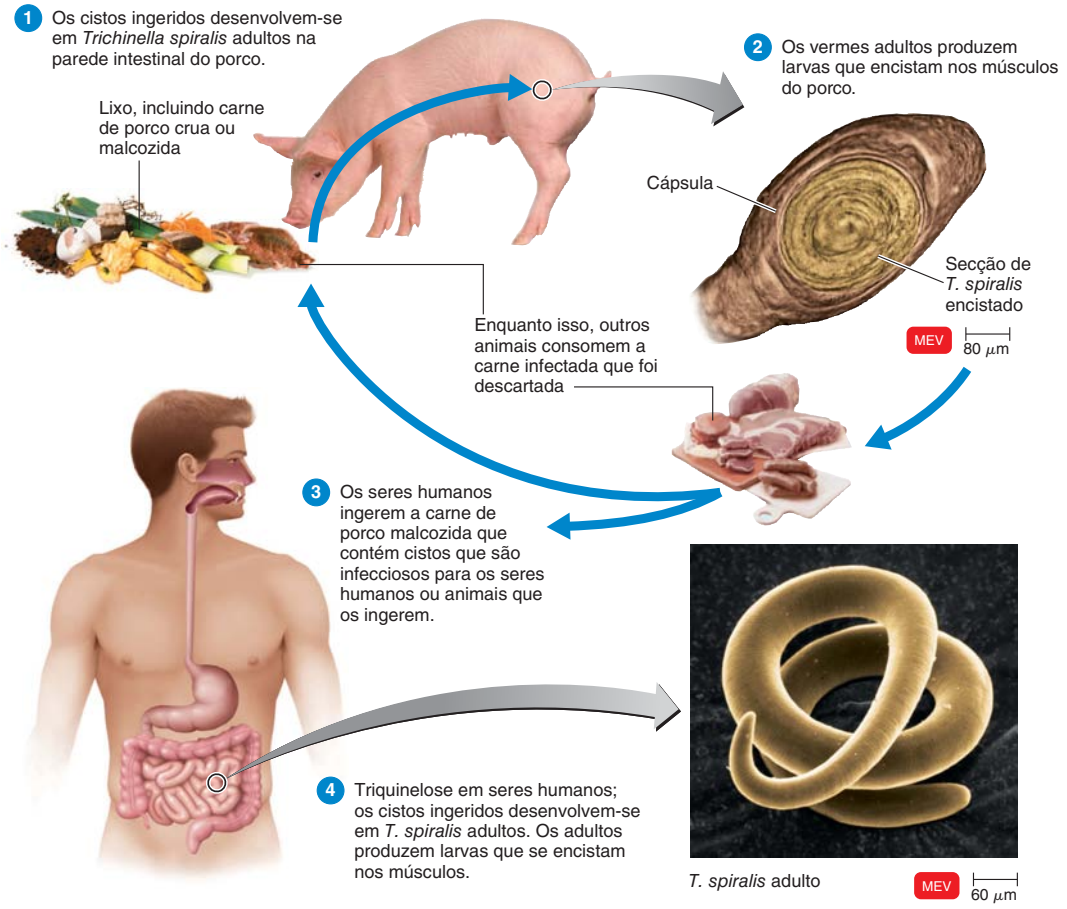


Figura 25.25 O ciclo de vida de *Trichinella spiralis*, o agente causador da triquinelose.

P Qual é o veículo mais comum de infecção por *T. spiralis*?

A gravidade da doença geralmente é proporcional ao número de larvas ingeridas. O consumo de carne de porco malcozida é provavelmente o modo de transmissão mais comum (**Figura 25.25**), porém a ingestão de carne de animais que se alimentam de lixo (p. ex., ursos) é uma causa crescente de surtos. Alguns casos humanos de triquinelose ocorreram na França devido à carne de cavalo infectada nos Estados Unidos e exportada para restaurantes. Os casos graves podem ser fatais – algumas vezes em apenas alguns dias.

Qualquer carne moída pode estar contaminada por máquinas previamente utilizadas para moer carne contaminada. O consumo de carne de hambúrguer ou salsicha crua é um hábito arriscado. Uma pessoa adquiriu triquinelose por roer as unhas após o manuseio de carne de porco infectada. O congelamento da carne de porco por períodos prolongados (p. ex., a – 23°C por 10 dias) destrói *T. spiralis*. Contudo, o congelamento não elimina algumas espécies encontradas em animais selvagens, como *Trichinella nativa*.

Nos músculos de hospedeiros intermediários, como o porco, as larvas de *T. spiralis* são encistadas sob a forma de vermes curtos de cerca de 1 mm de comprimento. Quando a carne de um animal infectado é ingerida por seres humanos, a parede do cisto é removida por ação digestória no intestino. O organismo, então, amadurece para a forma adulta. Os vermes adultos passam somente cerca de uma semana na mucosa intestinal e produzem larvas que invadem os tecidos. Eventualmente, as larvas encistadas estabelecem-se no músculo (os sítios comuns incluem o diafragma e os músculos do olho), onde são pouco visíveis em amostras de biópsia.

Os sintomas da triquinelose incluem febre, edema em torno dos olhos e desconforto gastrintestinal. Pequenas hemorragias sob as unhas são observadas com frequência. Amostras de biópsia e vários testes sorológicos podem ser usados no diagnóstico. Recentemente, um teste sorológico ELISA que detecta o parasito na carne foi desenvolvido. O tratamento consiste na administração de albendazol ou mebendazol para a eliminação dos parasitos intestinais e corticosteroides para a redução da inflamação.

Nos últimos 10 anos, o número de casos relatados anualmente nos Estados Unidos variou de 16 a 129. Óbitos são extremamente raros.

Resumo para estudo

Introdução (p. 707)

1. As doenças do sistema digestório são a segunda causa de adoecimento mais comum nos Estados Unidos.
2. As doenças do sistema digestório geralmente resultam da ingestão de microrganismos e suas toxinas no alimento e na água.
3. O ciclo de transmissão fecal-oral pode ser interrompido pelo descarte correto do esgoto, pela desinfecção da água potável e pelo preparo e armazenamento correto dos alimentos.

Estrutura e função do sistema digestório (p. 708)

1. O trato gastrintestinal (GI), ou canal alimentar, consiste em boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso.
2. No trato GI, com o auxílio mecânico e químico das estruturas acessórias, as moléculas grandes de alimento são degradadas em moléculas menores, que podem ser transportadas pelo sangue ou linfa para as células.
3. As fezes, os resíduos sólidos da digestão, são eliminadas pelo ânus.
4. O tecido linfoide associado ao intestino (*GALT*, de *gut-associated lymphoid tissue*) é parte do sistema imune.

Microbiota normal do sistema digestório (pp. 708-709)

1. Um grande número de bactérias coloniza a boca.
2. O estômago e o intestino delgado têm poucos microrganismos residentes.
3. As bactérias do intestino grosso ajudam a degradar o alimento e sintetizar vitaminas.
4. Até 40% da massa fecal são compostos de células microbianas.

Doenças bacterianas da boca (pp. 709-712)

Cáries dentárias (decaimento dentário) (pp. 709-711)

1. As cáries dentárias começam quando o esmalte e a dentina dos dentes sofrem erosão e a polpa é exposta à infecção bacteriana.
2. *Streptococcus mutans*, encontrado na boca, usa sacarose para formar dextrana a partir da glicose e ácido láctico a partir da frutose.
3. As bactérias aderem-se aos dentes através da dextrana viscosa, formando a placa dentária.
4. O ácido produzido durante a fermentação dos carboidratos destrói o esmalte do dente no local da placa.
5. Os bastonetes gram-positivos e as bactérias filamentosas podem penetrar na dentina e na polpa.
6. Os carboidratos, como amido, manitol, sorbitol e xilitol, não são usados pelas bactérias cariogênicas para produzir dextrana e não promovem a cárie dentária.
7. As cáries são prevenidas pela diminuição da ingestão de sacarose e pela remoção física da placa.

Doença periodontal (pp. 711-712)

8. Cáries do cemento e gengivite são causadas por estreptococos, actinomicetos e bactérias anaeróbias gram-negativas.
9. A doença crônica da gengiva (periodontite) pode causar destruição óssea e perda dos dentes; a periodontite deve-se a uma resposta inflamatória a uma série de bactérias que crescem nas gengivas.
10. A gengivite ulcerativa necrosante aguda é frequentemente causada pela *Prevotella intermedia*.

Doenças bacterianas do sistema digestório inferior (pp. 712-724)

1. Uma infecção gastrintestinal é causada pelo crescimento de um patógeno nos intestinos.
2. O período de incubação varia de 12 horas a 2 semanas. Os sintomas da infecção geralmente incluem febre.
3. Uma intoxicação bacteriana resulta da ingestão de toxinas bacterianas pré-formadas.
4. Os sintomas surgem de 1 a 48 horas após a ingestão da toxina. A febre normalmente não é um sintoma de intoxicação.
5. As infecções e intoxicações causam diarreia, disenteria ou gastrenterite.
6. Essas condições geralmente são tratadas com reposição de líquidos e eletrólitos.

Intoxicação alimentar estafilocócica (enterotoxicose estafilocócica) (pp. 713-714)

7. A intoxicação alimentar estafilocócica é causada pela ingestão de uma enterotoxina produzida em alimentos armazenados de modo incorreto.
8. *S. aureus* é inoculado nos alimentos durante o preparo. As bactérias crescem e produzem enterotoxina no alimento armazenado em temperatura ambiente.
9. A fervura por 30 minutos não é suficiente para desnaturar a exotoxina.
10. Os alimentos com alta pressão osmótica e aqueles que não são cozidos imediatamente antes do consumo são mais frequentemente a fonte da enterotoxicose estafilocócica.
11. A identificação laboratorial de *S. aureus* isolado de alimentos é usada para detectar a fonte da contaminação.

Shigelose (disenteria bacilar) (p. 714)

12. A shigelose é causada por uma das quatro espécies de *Shigella*.
13. Os sintomas incluem sangue e muco nas fezes, cólicas abdominais e febre. As infecções por *S. dysenteriae* resultam em ulceração da mucosa intestinal.

Salmonelose (gastrenterite por *Salmonella*) (pp. 714-716)

14. A salmonelose, ou gastrenterite por *Salmonella,* é causada por muitos sorovares de *Salmonella enterica*.
15. Os sintomas incluem náuseas, dor abdominal e diarreia, e iniciam de 12 a 36 horas após a ingestão de grandes números de *Salmonella*. Choque séptico pode ocorrer em lactentes e idosos.
16. A mortalidade é inferior a 1%, e a recuperação pode resultar em um estado de portador.
17. O cozimento dos alimentos geralmente destrói as salmonelas.

Febre tifoide (p. 716)

18. *Salmonella typhi* causa a febre tifoide; as bactérias são transmissíveis pelo contato com fezes humanas.
19. Febre e mal-estar ocorrem após um período de incubação de duas semanas. Os sintomas duram de 2 a 3 semanas.
20. *S. typhi* se aloja na vesícula biliar dos portadores.
21. A febre tifoide é tratada com quinolonas e cefalosporinas; vacinas estão disponíveis para pessoas expostas a alto risco.

Cólera (pp. 716-718)

22. *Vibrio cholera* O:1 e O:139 produzem uma exotoxina que altera a permeabilidade da membrana da mucosa intestinal; os vômitos e a diarreia resultantes causam perda dos líquidos corporais.
23. Os sintomas duram poucos dias. O cólera não tratado tem taxa de mortalidade de 50%.

Vibriões não coléricos (p. 718-719)

24. A ingestão de outros sorotipos de *V. cholerae* pode resultar em diarreia leve.
25. A gastrenterite por *Vibrio* pode ser causada por *V. parahaemolyticus.*
26. Essas doenças são contraídas pela ingestão de crustáceos ou moluscos contaminados.

Gastrenterite por *Escherichia coli* (pp. 719-722)

27. Linhagens enterotoxigênicas, enteroinvasivas e enteroagregativas de *E. coli* causam diarreia.
28. *E. coli* entero-hemorrágica, como a *E. coli* O157:H7, produz toxinas Shiga, que causam inflamação e sangramento do colo, incluindo colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica.
29. As causas mais comuns de diarreia do viajante são *E. coli* enterotoxigênica e enteroagregativa.

Gastrenterite por *Campylobacter* (p. 722)

30. *Campylobacter* é a segunda causa mais comum de diarreia nos Estados Unidos.
31. *Campylobacter* é transmissível pelo leite de vaca.

Úlcera péptica por *Helicobacter* (pp. 722-723)

32. *Helicobacter pylori* produz amônia, que neutraliza o ácido do estômago; as bactérias colonizam a mucosa do estômago e causam úlcera péptica.
33. O bismuto e vários antibióticos podem ser úteis no tratamento da úlcera péptica.

Gastrenterite por *Yersinia* (p. 723)

34. *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* são transmissíveis no leite e na carne.
35. *Yersinia* pode crescer em temperaturas de refrigeração.

Gastrenterite por *Clostridium perfringens* (pp. 723-724)

36. *C. perfringens* causa gastrenterite autolimitada.
37. Os endósporos sobrevivem ao aquecimento e germinam quando os alimentos (geralmente carnes) são armazenados em temperatura ambiente.
38. A exotoxina produzida quando as bactérias crescem nos intestinos é responsável pelos sintomas.
39. O diagnóstico tem como base o isolamento e a identificação das bactérias em amostras de fezes.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (p. 724)

40. O crescimento de *C. difficile* após uma terapia antibiótica pode resultar em quadros de diarreia leve ou colite.
41. A condição é geralmente associada a ambientes de cuidados da saúde e creches.

Gastrenterite por *Bacillus cereus* (p. 724)

42. A ingestão de alimentos contaminados com a saprófita de solo *Bacillus cereus* pode resultar em diarreia, náuseas e vômitos.

Doenças virais do sistema digestório (pp. 724-732)

Caxumba (pp. 724-725)

1. O vírus da caxumba entra e sai do corpo pelo trato respiratório.
2. Cerca de 16 a 18 dias após a exposição, o vírus causa inflamação das glândulas parótidas, febre e dor durante a deglutição. Cerca de 4 a 7 dias depois, pode ocorrer orquite.
3. Após o início dos sintomas, o vírus é encontrado no sangue, na saliva e na urina.
4. Encontra-se disponível uma vacina contra o sarampo, a caxumba e a rubéola (MMR, de *measles, mumps* e *rubella*).

Hepatite (pp. 725-731)

5. A inflamação do fígado é denominada hepatite. Os sintomas incluem perda de apetite, mal-estar, febre e icterícia.
6. As causas virais da hepatite incluem os vírus da hepatite, além do vírus Epstein-Barr (EBV) e do citomegalovírus (CMV).
7. O vírus da hepatite A (HAV) causa hepatite A; pelo menos 50% de todos os casos são subclínicos.
8. O vírus da hepatite B (HBV) causa a hepatite B, que frequentemente é grave.
9. O vírus da hepatite C (HCV) é transmissível pelo sangue.
10. O vírus da hepatite D (HDV) ocorre como uma superinfecção ou como uma coinfecção com o vírus da hepatite B.
11. O vírus da hepatite E (HEV) é disseminado pela via fecal-oral.

Gastrenterite viral (pp. 731-732)

12. A gastrenterite viral é mais frequentemente causada por um rotavírus ou por um norovírus.
13. O período de incubação é de 2 a 3 dias; a diarreia tem duração de até uma semana.

Doenças fúngicas do sistema digestório (pp. 732-733)

1. Micotoxinas são toxinas produzidas por alguns fungos.
2. As micotoxinas afetam o sangue, o sistema nervoso, os rins ou o fígado.
3. Os grãos de cereais são as culturas mais frequentemente contaminadas com a micotoxina de *Claviceps*.
4. O amendoim é a cultura mais frequentemente contaminada com *Aspergillus flavus* produtor de aflatoxina.

Doenças protozoóticas do sistema digestório (pp. 733-735)

Giardíase (pp. 733-734)

1. *Giardia intestinalis* cresce nos intestinos de seres humanos e animais selvagens, sendo transmissível pela água contaminada.
2. Os sintomas da giardíase são mal-estar, náuseas, flatulência, fraqueza e cólicas abdominais que persistem por semanas.

Criptosporidiose (pp. 734-735)

3. *Crytosporidium* spp. causa diarreia; em pacientes imunossuprimidos, a doença prolonga-se por meses.
4. O patógeno é transmissível pela água contaminada.

Infecção diarreica por *Cyclospora* (p. 735)

5. *Cyclospora cayetanensis* causa diarreia; o protozoário foi identificado pela primeira vez em 1993.
6. Ele é transmissível por produtos vegetais contaminados.

Disenteria amebiana (amebíase) (p. 735)

7. A disenteria amebiana é causada pela *Entamoeba histolytica* crescendo no intestino grosso.
8. A ameba alimenta-se das hemácias e dos tecidos do trato GI. As infecções graves resultam em abscessos.

Doenças helmínticas do sistema digestório
(pp. 735-740)

Tênias (p. 736)

1. As tênias são contraídas pelo consumo de carne malcozida de boi, porco ou peixe, contendo larvas encistadas (cisticercos).
2. O escólex fixa-se à mucosa intestinal dos seres humanos (o hospedeiro definitivo) e amadurece em uma tênia adulta.
3. Os ovos são disseminados nas fezes e devem ser ingeridos por um hospedeiro intermediário.
4. As tênias adultas podem passar despercebidas em um ser humano.
5. A neurocisticercose em seres humanos ocorre quando a larva da tênia do porco encista em seres humanos.

Hidatidose (pp. 736-738)

6. Os seres humanos infectados com a tênia *Echinococcus granulosus* podem ter cistos hidáticos em seus pulmões ou em outros órgãos.
7. Cães e lobos normalmente são os hospedeiros definitivos, e ovelhas e cervos são os hospedeiros intermediários do *E. granulosus*.

Nematódeos (pp. 738-740)

8. Os seres humanos são os hospedeiros definitivos do verme oxiúro *Enterobius vermicularis*.
9. As larvas de ancilóstomos penetram na pele e migram até o intestino, para amadurecer e se tornarem adultos.
10. Os *Ascaris lumbricoides* adultos vivem nos intestinos de seres humanos.
11. Ovos de *Trichuris trichiura* ingeridos eclodem no intestino grosso. As larvas vivem aderidas ao revestimento intestinal.
12. As larvas de *Trichinella spiralis* encistam-se nos músculos dos seres humanos e de outros mamíferos, causando triquinelose.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

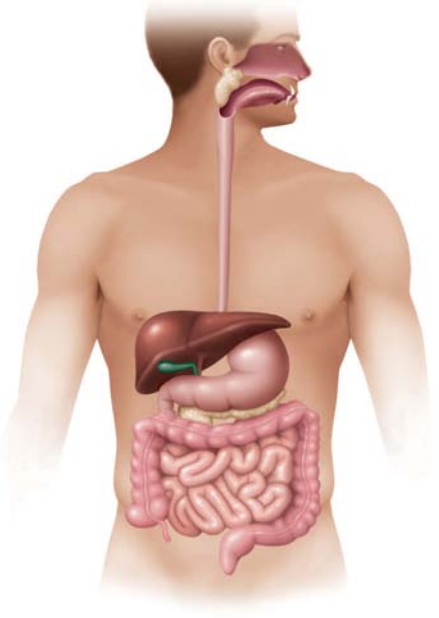
1. Complete a tabela a seguir:

Doença	Agente causador	Modo de transmissão	Sintomas	Tratamento
Intoxicação por aflatoxina				
Criptosporidiose				
Oxiurose				
Tricuríase				

2. Complete a tabela a seguir:

Agente causador	Alimentos suspeitos	Tratamento	Prevenção
Vibrio parahaemolyticus			
V. cholerae			
E. coli O157.			
Campylobacter jejuni			
Yersinia enterocolitica			
Clostridium perfringens			
Bacillus cereus			
Staphylococcus aureus			
Salmonella enterica			
Shigella spp.			

3. DESENHE Identifique o sítio colonizado pelos seguintes organismos: *Echinococcus granulosus*, *Enterobius vermicularis*, *Giardia*, *Helicobacter pylori*, vírus da hepatite B, vírus da caxumba, rotavírus, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus mutans*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris*.



4. *E. coli* é parte da microbiota normal do intestino e pode causar gastrenterite. Explique por que essa espécie bacteriana é benéfica e nociva.

5. Defina *micotoxina*. Dê um exemplo de uma micotoxina.
6. Explique em que as seguintes doenças diferem e em que são similares: giardíase, disenteria amebiana, infecção diarreica por *Cyclospora* e criptosporidiose.
7. Diferencie entre os seguintes fatores de intoxicação bacteriana e infecção bacteriana: pré-requisitos, agentes causadores, início, duração dos sintomas e tratamento.
8. Complete a tabela a seguir:

Doença	Agente causador	Modo de transmissão	Sítio de infecção	Sintomas	Prevenção
Caxumba					
Hepatite A					
Hepatite B					
Gastrenterite viral					

9. Ver diagramas dos ciclos de vida da tênia humana e da triquinelose. Indique os estágios no ciclo de vida que poderiam ser facilmente interrompidos para prevenir essas doenças.
10. NOMEIE Os cistos deste organismo flagelado sobrevivem na água; quando ingerido, o trofozoíto cresce no intestino, causando diarreia.

Múltipla escolha

1. Todos os seguintes podem ser transmissíveis por fontes de água de recreação (i. e., para natação), *exceto*:
   a. disenteria amebiana.
   b. cólera.
   c. giardíase.
   d. hepatite B.
   e. salmonelose.
2. Um paciente que apresenta náuseas, vômitos e diarreia 5 horas após se alimentar mais provavelmente tem:
   a. shigelose.
   b. cólera.
   c. gastrenterite por *E. coli*.
   d. salmonelose.
   e. intoxicação alimentar estafilocócica.
3. O isolamento de *E. coli* de uma amostra de fezes é uma prova diagnóstica de que o paciente tem:
   a. cólera.
   b. gastrenterite por *E. coli*.
   c. salmonelose.
   d. febre tifoide.
   e. nenhuma das alternativas.
4. As úlceras gástricas são causadas por:
   a. ácido estomacal.
   b. *Helicobacter pylori*.
   c. alimentos picantes.
   d. alimentos ácidos.
   e. estresse.
5. O exame microscópico da cultura fecal de um paciente mostra bactérias em forma de vírgula. Essas bactérias requerem de 2 a 4% de NaCl para crescer. As bactérias provavelmente pertencem ao gênero:
   a. *Campylobacter*.
   b. *Escherichia*.
   c. *Salmonella*.
   d. *Shigella*.
   e. *Vibrio*.
6. Uma epidemia de cólera no Peru teve todas as seguintes características. Qual delas *levou* às outras?
   a. Consumo de peixe cru.
   b. Contaminação da água por esgoto.
   c. Pesca de peixes em água contaminada.
   d. *Vibrio* no intestino do peixe.
   e. Inclusão de intestinos de peixes em alimentos.

Use as seguintes opções para responder às questões 7 a 10:
a. *Campylobacter*.
b. *Cryptosporidium*.
c. *Escherichia*.
d. *Salmonella*.
e. *Trichinella*.

7. A identificação é baseada na observação de oocistos nas fezes.
8. Um sintoma característico da doença causada por este microrganismo é o edema em torno dos olhos.
9. A observação microscópica de uma amostra de fezes revela células helicoidais gram-negativas.
10. Este micróbio frequentemente é transmissível aos seres humanos através de ovos crus.

Análise

1. Por que uma infecção humana por *Trichinella* é considerada um "beco sem saída" para o parasito?
2. Complete a tabela a seguir:

Doença	Condições necessárias para o crescimento microbiano	Base do diagnóstico	Prevenção
Intoxicação alimentar estafilocócica			
Salmonelose			
Diarreia por *C. difficile*			

3. Combine os alimentos na coluna A com o microrganismo (coluna B) mais provável de contaminar cada um:

Coluna A	Coluna B
_____ a. Carne bovina	1. *Vibrio*
_____ b. Embutidos	2. *Campylobacter*
_____ c. Frango	3. *E. coli* O157:H7
_____ d. Leite	4. *Listeria*
_____ e. Ostras	5. *Salmonella*
_____ f. Carne suína	6. *Trichinella*

Que doença cada micróbio causa? Como essas doenças podem ser prevenidas?

4. Que doenças do trato gastrintestinal podem ser adquiridas nadando em piscinas ou lagos? Por que essas doenças provavelmente não são adquiridas ao nadar no oceano?

Aplicações clínicas e avaliação

1. No dia 26 de abril, em Nova York, o paciente A foi hospitalizado com um histórico de 2 dias de diarreia. Uma investigação revelou que o paciente B teve início de diarreia aquosa em 22 de abril. Em 24 de abril, outras 3 pessoas (os pacientes C, D e

E) tiveram início de diarreia. Todos os três apresentaram títulos de anticorpo anti-*Vibrio* ≥ 640. No Equador, em 20 de abril, o paciente B comprou caranguejos que foram fervidos e descascados. Compartilhou a carne de caranguejo com duas pessoas (F e G) e, então, congelou o restante em um saco. O paciente A retornou à Nova York no dia 21 de abril com o saco de carne de caranguejo em sua mala. O saco foi colocado no freezer de um dia para outro e, em 22 de abril, foi descongelado em banho-maria por 20 minutos. O caranguejo foi servido 2 horas depois em forma de salada. Ele foi consumido durante um período de 6 horas por A, C, D e E. Não adoeceram os indivíduos F e G. Qual é a etiologia dessa doença? Como foi transmitida e como poderia ter sido prevenida?

2. Os 2.130 estudantes e funcionários de uma escola pública desenvolveram doença diarreica em 2 de abril. O refeitório serviu frango naquele dia. Em 1º de abril, parte do frango foi colocada em panelas cheias de água e cozida em um forno por 2 horas, com o ajuste de temperatura em 177°C. O forno foi desligado, e o frango foi deixado de um dia para outro no forno aquecido. Os restos do frango foram cozidos por 2 horas no vapor e, então, deixados de um dia para outro no menor ajuste possível (43°C). Dois sorotipos de um bastonete gram-negativo, citocromo-oxidase-negativo, lactose-negativo foram isolados de 32 pacientes. Qual é o patógeno? Como esse surto poderia ter sido prevenido?

3. Um homem de 31 anos ficou febril 4 dias após chegar a um hotel de férias em Idaho. Durante sua estada, fez refeições em dois restaurantes que não eram associados ao hotel. No hotel, bebeu refrigerantes com gelo, usou a banheira de hidromassagem e saiu para pescar. O hotel é abastecido por um poço que foi escavado há 3 anos. O homem foi internado no hospital quando desenvolveu vômitos e diarreia sanguinolenta. Bactérias gram-negativas e lactose-negativas foram cultivadas de suas fezes. O paciente recuperou-se após receber líquidos intravenosos. Que microrganismo mais provavelmente causou os sintomas? Como essa doença é transmissível? Qual é a fonte mais provável da infecção, e como você verificaria a fonte?

4. De 3 a 5 dias após a ceia de Ação de Graças em um restaurante, 112 pessoas apresentaram febre e gastrenterite. Toda a comida foi consumida, à exceção de cinco saquinhos para o "cachorro". Análises bacteriológicas do conteúdo dos saquinhos (que continham peru assado, molho de miúdos e purê de batatas) mostraram a mesma bactéria que foi isolada dos pacientes. O molho foi preparado com miúdos de 43 perus que haviam sido refrigerados por 3 dias antes de a ceia ser preparada. Os miúdos não cozidos foram moídos em um liquidificador e misturados a um espesso caldo de carne aquecido. O molho não foi fervido novamente e foi armazenado sob temperatura ambiente durante todo o Dia de Ação de Graças. Qual foi a fonte da doença? Qual é o provável agente etiológico? Trata-se de uma infecção ou de uma intoxicação?

Na clínica

Você é enfermeira(o) em uma clínica comunitária de saúde sexual. A sua primeira paciente de hoje é Kylin, universitária de 20 anos que foi até a clínica realizar o seu primeiro exame pélvico. Ela teve dois parceiros sexuais no ano passado e não se queixa de secreção vaginal, úlceras ou micção dolorosa. Durante o exame pélvico, você observa que o colo uterino da paciente parece inflamado e que uma secreção aquosa se encontra presente.

Dica: leia sobre doenças bacterianas do sistema reprodutivo nas páginas 751 a 762.

26

Doenças microbianas dos sistemas urinário e reprodutivo

O **sistema urinário** é composto de órgãos que regulam a composição química e o volume do sangue; por isso, excreta principalmente água e resíduos nitrogenados. Por fornecer uma abertura ao ambiente externo, o sistema urinário é suscetível às infecções dos contatos externos. As membranas mucosas que recobrem o sistema urinário são úmidas e, comparadas à pele, mais suscetíveis ao crescimento bacteriano. A bactéria *Leptospira interrogans,* apresentada na fotografia, infecta os rins (leptospirose), mas penetra no organismo através de lesões ou das membranas mucosas do nariz e da boca. A leptospirose é o assunto do Caso clínico deste capítulo.

O **sistema reprodutivo** compartilha vários de seus órgãos com o sistema urinário. Sua função é produzir gametas para propagar as espécies e, nas fêmeas, dar suporte e garantir o desenvolvimento embrionário e do feto. Da mesma forma que o sistema urinário, ele tem aberturas para o ambiente externo e, assim, está propenso a infecções. Isso é especialmente verdade, já que o contato sexual íntimo pode promover a troca de patógenos microbianos entre os indivíduos. Não é surpreendente, portanto, que determinados patógenos tenham se adaptado a esse ambiente e a um modo de transmissão sexual. Por isso, eles frequentemente não são capazes de sobreviver em ambientes mais rigorosos.

***Leptospira interrogans*.**

Estrutura e função do sistema urinário

OBJETIVO DO APRENDIZADO

26-1 Listar as características antimicrobianas do sistema urinário.

O **sistema urinário** consiste em dois *rins*, dois *ureteres*, uma única *bexiga urinária*, e uma única *uretra* (**Figura 26.1**). Determinados resíduos, coletivamente chamados de *urina*, são removidos do sangue à medida que ele circula nos rins. A urina passa pelos ureteres até a bexiga, onde é estocada antes de ser eliminada do corpo pela uretra. Na mulher, a uretra conduz somente a urina para o exterior. No homem, a uretra é um conduto comum para urina e fluido seminal.

Onde os ureteres entram na bexiga, válvulas fisiológicas impedem o fluxo reverso da urina para os rins. Esse mecanismo ajuda a defender os rins das infecções do trato urinário inferior. Além disso, a urina normal tem algumas propriedades antimicrobianas. A ação do fluxo urinário durante a excreção da urina também tende a remover microrganismos potencialmente infecciosos.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O pH da urina facilita o crescimento da maioria das bactérias? **26-1**

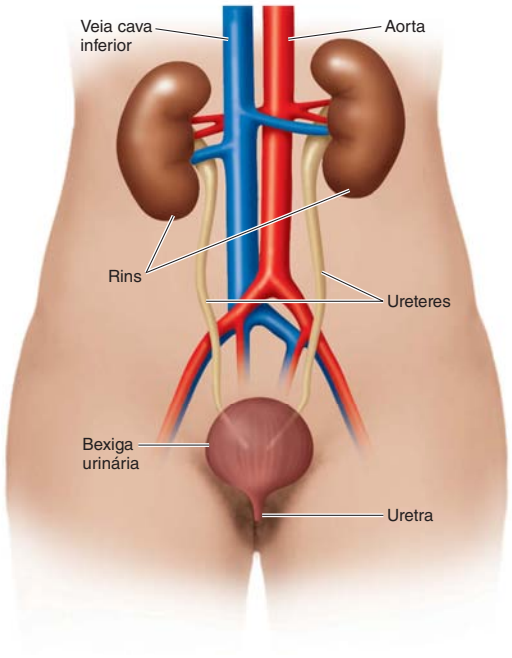


Figura 26.1 Órgãos do sistema urinário humano feminino.

P Quais características do sistema urinário auxiliam na prevenção da colonização por micróbios?

Estrutura e função dos sistemas reprodutivos

OBJETIVO DO APRENDIZADO

26-2 Identificar as portas de entrada dos micróbios nos sistemas reprodutivos feminino e masculino.

O **sistema reprodutivo feminino** consiste em dois *ovários,* duas *tubas uterinas* (*falópio*), o *útero,* incluindo o *colo uterino*, a *vagina* e a *genitália externa* (**Figura 26.2**). Os ovários produzem os hormônios sexuais femininos e os óvulos. Quando um óvulo é liberado durante o processo de ovulação, ele entra na tuba uterina, onde a fertilização pode ocorrer se houver espermatozoides viáveis presentes. O óvulo fertilizado (zigoto) desce pela tuba e entra no útero. Ele se implanta na parede interna do útero e permanece ali enquanto se transforma em um embrião e, posteriormente, em um feto. A genitália externa (*vulva*) inclui o clitóris, os lábios e as glândulas que produzem uma secreção de lubrificação durante a cópula.

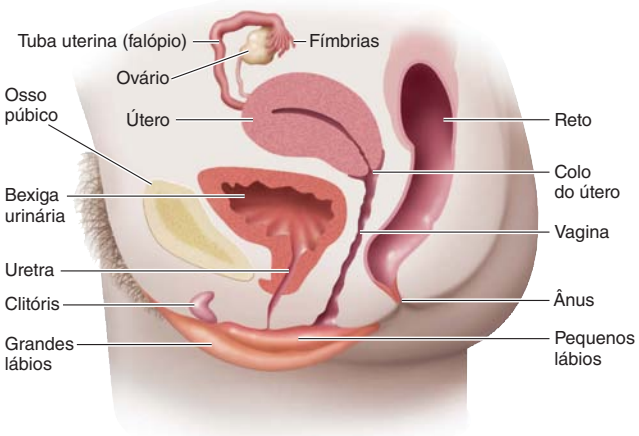
O **sistema reprodutivo masculino** consiste em dois *testículos*, um sistema de *ductos*, *glândulas acessórias* e o *pênis* (**Figura 26.3**). Os testículos produzem hormônios sexuais masculinos e esperma. Para serem liberadas do corpo, as células espermáticas passam por uma série de ductos: o epidídimo, o ducto (canal) deferente, o ducto ejaculatório e a uretra.

Caso clínico: nadando contra a corrente

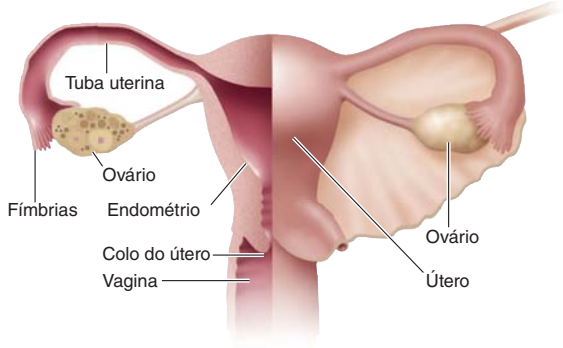
Maricel Quimuyog, canoísta profissional de estilo livre, de 25 anos, está tendo dificuldades em seu treinamento para o próximo evento de canoagem. Embora Maricel normalmente goste de suas atividades ao ar livre e apresente boa forma física, ela não vem se sentindo bem. Acreditando inicialmente que a sua cefaleia, febre e dor muscular fossem simplesmente consequências de uma gripe, Maricel tenta pegar leve em suas atividades. No entanto, quando a pele e o branco de seus olhos começam a ficar com aparência amarelada e ela apresenta dificuldades em recuperar o fôlego, Maricel fica preocupada e vai ao médico. No exame físico, Maricel encontra-se alerta e seus pulmões estão limpos. Seu médico envia amostras de sangue e urina para um laboratório local para a realização de hemograma e cultura; o hemograma apresentou 9.500 leucócitos/mm^3 (88% de neutrófilos, 10% de linfócitos e 2% de monócitos). A produção de urina em 24 horas de Maricel, entretanto, é quase o dobro da quantidade normal. O médico de Maricel fica preocupado com a desidratação e com a perda de sódio e magnésio pela urina.

O que está causando os sintomas de Maricel? Leia mais para descobrir.

747 751 755 762



(a) Vista lateral seccionada da pelve feminina apresentando os órgãos reprodutivos.



(b) Vista frontal dos órgãos reprodutivos femininos, com a tuba uterina e o ovário sendo mostrados à esquerda no desenho seccionado. As fímbrias movem-se para deslocar o fluido que impulsiona o óvulo dentro da tuba uterina.

Figura 26.2 Órgãos reprodutivos femininos.

P Onde se encontra a microbiota normal no sistema reprodutivo feminino?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Observe a Figura 26.2. Um microrganismo penetrando o sistema reprodutivo feminino (o útero, etc.) necessariamente também penetra a bexiga, causando cistite? **26-2**

Microbiota normal dos sistemas urinário e reprodutivo

OBJETIVO DO APRENDIZADO

26-3 Descrever a microbiota normal do trato urinário superior, da uretra masculina e da uretra e da vagina feminina.

A urina normal é estéril, porém pode se tornar contaminada com a microbiota da pele próxima ao final de sua passagem pela uretra. Assim, a urina coletada diretamente da bexiga tem um menor número de micróbios contaminantes que a urina eliminada normalmente.

As bactérias predominantes na vagina são os lactobacilos. Essas bactérias produzem o ácido láctico, que mantém o pH ácido da vagina (3,8-4,5), inibindo o crescimento da maioria dos outros microrganismos. A maior parte dos lactobacilos da vagina produz peróxido de hidrogênio, que também inibe o crescimento de outras bactérias. O estrogênio (hormônio sexual) promove o crescimento dos lactobacilos pelo aumento da produção de glicogênio pelas células do epitélio vaginal. O glicogênio é rapidamente decomposto em glicose, que os lactobacilos metabolizam em ácido láctico.

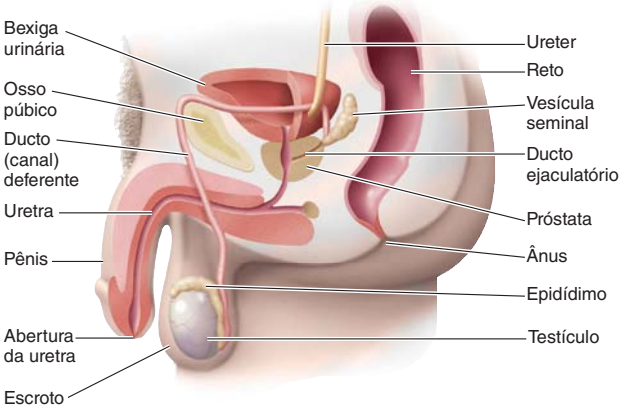
Outras bactérias, como os estreptococos, vários anaeróbios e algumas gram-negativas, também são encontradas na vagina. O fungo leveduriforme *Candida albicans* (ver p. 765) é parte da microbiota normal de 10 a 25% das mulheres, mesmo que elas sejam assintomáticas.

A gravidez e a menopausa frequentemente são associadas a altas taxas de infecções no trato urinário. A razão é que os níveis de estrogênio são mais baixos, resultando em populações menores de lactobacilos e, portanto, em menor acidez vaginal.

A uretra masculina normalmente é estéril, exceto por contaminações microbianas próximas à abertura externa.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual é a associação entre o estrogênio e a microbiota vaginal? **26-3**



Vista lateral seccionada da pelve masculina

Figura 26.3 Órgãos reprodutivos e urinários masculinos. Vista lateral seccionada da pelve masculina.

P Quais fatores protegem os sistemas reprodutivo e urinário masculinos das infecções?

Doenças do sistema urinário

O sistema urinário normalmente contém poucos micróbios, mas está sujeito a infecções oportunistas que podem ser muito problemáticas. Quase todas essas infecções têm origem bacteriana, embora possam ocorrer infecções ocasionais por parasitos esquistossomos, protozoários e fungos. Além disso, como veremos neste capítulo, doenças sexualmente transmissíveis frequentemente afetam o sistema urinário, bem como o sistema reprodutivo.

Doenças bacterianas do sistema urinário

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

26-4 Descrever os modos de transmissão das infecções dos sistemas reprodutivo e urinário.

26-5 Listar os microrganismos que causam cistite, pielonefrite e leptospirose, e citar os fatores predisponentes para essas doenças.

As infecções do sistema urinário são iniciadas mais frequentemente por uma inflamação da uretra, ou *uretrite*. A infecção da bexiga é denominada *cistite*, e a infecção dos ureteres, *ureterite*. O perigo mais significativo das infecções do trato urinário inferior é que elas podem migrar para os ureteres e afetar os rins, causando a *pielonefrite*. Ocasionalmente, os rins são afetados por infecções bacterianas sistêmicas, como a *leptospirose*. Os patógenos causadores dessa doença são encontrados na urina excretada.

Infecções bacterianas do sistema urinário normalmente são ocasionadas por micróbios que penetram no sistema a partir de fontes externas. Nos Estados Unidos, cerca de 7 milhões de infecções do trato urinário ocorrem a cada ano. Aproximadamente 900 mil casos são associados aos cuidados de saúde, e provavelmente 90% deles estão associados a cateteres urinários. Devido à proximidade do ânus com a abertura urinária, as bactérias intestinais predominam nas infecções do sistema urinário. A maioria das infecções urinárias é causada por *Escherichia coli*. Infecções por *Pseudomonas*, devido a sua resistência natural aos antibióticos, são especialmente problemáticas.

As doenças do sistema urinário estão resumidas em Doenças em foco 26.1.

Cistite

A **cistite** é uma inflamação comum da bexiga em mulheres. Os sintomas frequentemente incluem *disúria* (dificuldade, dor e urgência para urinar) e piúria.

A uretra feminina tem menos de 5 cm de comprimento, e os microrganismos a atravessam facilmente. Ela é bem mais próxima do ânus e de suas bactérias intestinais contaminantes que a uretra masculina. Essas considerações refletem o fato de que a taxa de infecção do sistema urinário em mulheres é cerca de oito vezes maior que em homens. Em ambos os gêneros, a maioria dos casos deve-se a infecções por *E. coli*, as quais podem ser identificadas com o cultivo em meio diferencial, como o ágar MacConkey. Outra causa bacteriana frequente é o *Staphylococcus saprophyticus* coagulase-negativo.

Como regra geral, uma amostra de urina com mais de 100 unidades formadoras de colônia (UFC) por mL de patógenos potenciais (como coliformes) de uma paciente com cistite é considerada significativa. O diagnóstico deve incluir também um teste de urina positivo para *leucócito esterase* (LE), enzima produzida pelos neutrófilos – que indica uma infecção ativa. O fármaco trimetoprim-sulfametoxazol normalmente reverte os casos de cistite com rapidez. Os antibióticos fluoroquinolona ou ampicilina frequentemente são utilizados com sucesso se resistência à antimicrobianos é encontrada.

Pielonefrite

Em 25% dos casos não tratados, a cistite pode progredir para **pielonefrite**, a inflamação de um ou ambos os rins. Os sintomas incluem febre e dor nos flancos ou nas costas. No sexo feminino, infecções do trato urinário inferior são uma complicação frequente. O agente envolvido em cerca de 75% dos casos é a *E. coli*. A pielonefrite geralmente resulta em bacteremia; culturas sanguíneas e uma coloração de Gram da urina para a identificação da presença de bactérias são estratégias úteis no diagnóstico. Uma amostra de urina contendo mais de 10.000 UFC/mL e um teste de LE positivo indicam pielonefrite. Se a pielonefrite se tornar crônica, formam-se cicatrizes nos rins, o que prejudica significativamente o seu funcionamento. Uma vez que a pielonefrite é uma condição que oferece potencial risco à vida, o tratamento normalmente se inicia com a administração intravenosa, de longo prazo, de um antibiótico de amplo espectro, como uma cefalosporina de segunda ou terceira geração.

Leptospirose

A **leptospirose** é principalmente uma doença de animais domésticos ou silvestres, mas pode ser transmissível aos seres humanos e, algumas vezes, provocar doença renal ou hepática severa. O agente causador é a espiroqueta *Leptospira interrogans*, apresentada na **Figura 26.4**. A *Leptospira* tem uma forma característica: uma espiral extremamente fina, de cerca de apenas 0,1 μm de diâmetro, enrolada tão firmemente que é quase imperceptível em uma visualização em microscópio de campo escuro. Como outras espiroquetas, a *L. interrogans* (assim denominada porque sua extremidade em gancho sugere uma interrogação) cora-se fracamente e é difícil de ser visualizada em microscópio óptico normal. Ela é um aeróbio obrigatório que pode crescer em uma variedade de meios artificiais suplementados com soro de coelho.

DOENÇAS EM FOCO 26.1

Doenças bacterianas do sistema urinário

Uma mulher de 20 anos sente ardor e necessidade urgente ao urinar, mesmo quando pouca urina é eliminada. Bastonetes gram-negativos, fermentadores de lactose, foram cultivados a partir de sua urina (ver fotografia). Utilize a tabela para identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.

Cultura em ágar MacConkey da urina da paciente. Esse ágar foi escolhido por permitir seletivamente o crescimento de bactérias gram-negativas e a diferenciação destas por meio de sua capacidade de fermentar a lactose.

Doença	Patógeno	Sintomas	Diagnóstico	Tratamento
Cistite (infecção da bexiga)	*Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus*	Dificuldade ou dor ao urinar	> 100 UFC/mL de patógenos potenciais e teste LE +	Trimetoprim-sulfametoxazol
Pielonefrite (infecção renal)	Principalmente *E. coli*	Febre, dor nas costas ou nos flancos	> 10^4 UFC/mL e teste LE +	Cefalosporina
Leptospirose (infecção renal)	*Leptospira interrogans*	Dor de cabeça, dores musculares, febre, insuficiência renal como possível complicação	Teste sorológico	Doxiciclina

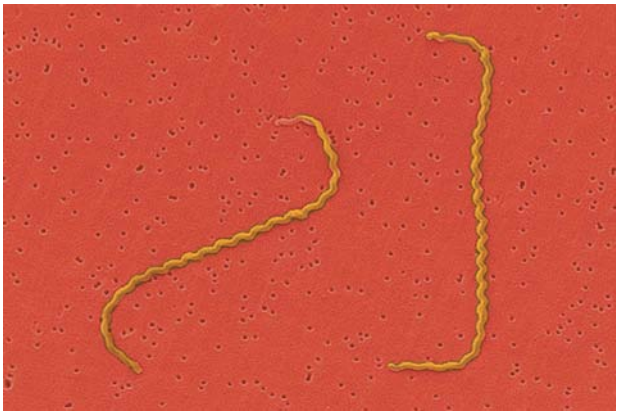


Figura 26.4 *Leptospira interrogans*, a causa da leptospirose. Esta fotografia apresenta duas espiroquetas fortemente enoveladas.

P Por que *L. interrogans* recebeu este nome?

Os animais infectados com as espiroquetas disseminam a bactéria em sua urina por períodos prolongados. Nos ratos, as bactérias habitam os túbulos renais, um sítio imune privilegiado, onde elas continuam a se reproduzir e são eliminadas, copiosamente, na urina por meses. Em todo o mundo, a leptospirose é provavelmente a zoonose mais comum; é endêmica em ambientes tropicais, inclusive no Estado do Havaí. Os seres humanos se tornam infectados através do contato com água contaminada com urina, proveniente de lagos de água doce ou riachos, solo ou, algumas vezes, pelo contato com tecido animal. Pessoas que têm ocupações que as expõem ao contato com animais ou produtos animais estão sob maior risco. Normalmente, o patógeno penetra por pequenas abrasões na pele ou nas membranas mucosas. Quando ingerido, ele penetra pela mucosa do trato digestório superior. Nos Estados Unidos, cães e ratos são a fonte mais comum de infecção. Cães domésticos apresentam uma taxa considerável de infecção; mesmo quando imunizados, eles continuam a disseminar as leptospiras.

Após um período de incubação de 1 a 2 semanas, dores de cabeça e musculares, calafrios e febre aparecem abruptamente. Muitos dias depois, os sintomas agudos desaparecem e a temperatura retorna ao normal. Alguns dias depois, entretanto, um segundo episódio de febre pode ocorrer. As leptospiras são observadas no interior de células não fagocíticas dos pacientes infectados. É incerto como os patógenos entram nas células hospedeiras, no entanto, eles utilizam esse mecanismo como fator de dispersão para os órgãos-alvo e para a evasão do sistema imune. Devido a isso, a resposta imune é atrasada tempo o suficiente (1 ou 2 semanas) para que a população de bactérias no sangue e nos tecidos alcance números enormes. Em um pequeno número de casos, os rins e o fígado tornam-se gravemente infectados (*doença de Weil*); a insuficiência renal é a causa mais comum de morte. Uma forma emergente de leptospirose, a *síndrome hemorrágica pulmonar*, surgiu globalmente. Afetando os pulmões com sangramento maciço, essa síndrome tem uma taxa de mortalidade de mais de 50%. A recuperação resulta em uma imunidade sólida, mas apenas contra o sorovar envolvido. Em geral, são relatados cerca de 50 casos de doença de Weil a cada ano nos Estados Unidos; entretanto, uma vez que os sintomas clínicos

não são distintivos, muitos casos provavelmente nunca são diagnosticados. Um estudo recente realizado em uma clínica destinada ao atendimento da população urbana carente, em uma grande cidade do leste dos Estados Unidos, revelou que até 16% dos pacientes apresentaram-se positivos para a infecção leptospirose.

A maioria dos casos de leptospirose é diagnosticada por um teste sorológico que é complicado e, normalmente, feito em laboratórios centrais de referência. Entretanto, muitos testes rápidos estão disponíveis para o diagnóstico preliminar. Além disso, o diagnóstico pode ser realizado pela amostragem de sangue, urina ou outros fluidos para o microrganismo ou seu DNA. Doxiciclina (uma tetraciclina) é o antibiótico recomendado para o tratamento; entretanto, a administração de antibióticos em estágios tardios frequentemente é insatisfatória. Uma explicação para esse fato pode ser que as reações imunes são responsáveis pela patogênese nesse estágio.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a uretrite, uma infecção da uretra, é frequentemente anterior à outra infecção do sistema urinário? **26-4**
- Por que a *E. coli* é a causa mais comum de cistite, sobretudo em mulheres? **26-5**

Caso clínico

O médico de Maricel recebeu os resultados de sua cultura de sangue e urina. Os testes sorológicos para infecções sexualmente transmissíveis e HIV foram negativos. Em resposta às questões do médico sobre uma possível exposição durante viagens, Maricel relata que esteve em uma viagem de canoagem por 2 semanas na Costa Rica, no mês anterior. Maricel realmente aproveitou a excursão, que incluía a prática da canoagem em riachos próximos a áreas rurais isoladas, e pôde sentir a "verdadeira" Costa Rica.

O que o médico de Maricel deveria testar em seguida?

747 751 755 762

Doenças do sistema reprodutivo

Os micróbios que causam infecções do sistema reprodutivo normalmente são muito sensíveis ao estresse ambiental e requerem contato íntimo para a transmissão.

Doenças bacterianas do sistema reprodutivo

OBJETIVO DO APRENDIZADO

26-6 Listar os agentes causadores, os sintomas, os métodos de diagnóstico e os tratamentos da gonorreia, da uretrite não gonocócica (UNG), da doença inflamatória pélvica (DIP), da sífilis, do linfogranuloma venéreo (LGV), do cancro e da vaginose bacteriana.

A maioria das doenças do sistema reprodutivo transmissíveis por atividade sexual tem sido chamada de **doenças sexualmente transmissíveis** (**DSTs**). Nos últimos anos, houve a tendência de mudar essa terminologia para **infecções sexualmente transmissíveis** (**ISTs**), mudança que já ocorreu na Europa. A razão para isso é que o conceito de "doença" implica sinais e sintomas óbvios. Uma vez que muitos indivíduos infectados pelos patógenos sexualmente transmissíveis mais comuns não apresentam sinais ou sintomas aparentes, o termo *IST* parece ser mais apropriado, e, por isso, foi escolhido para ser utilizado neste livro. Mais de 30 bactérias, vírus ou infecções parasitárias têm sido identificados como transmissíveis sexualmente. Estima-se que, nos Estados Unidos, mais de 15 milhões de novos casos ocorram anualmente. Muitas dessas infecções podem ser tratadas com sucesso com antibióticos e podem ser basicamente prevenidas pelo uso de preservativos. Ver informações acerca de novas opções diagnósticas no quadro **Panorama** sobre os *kits* caseiros para a detecção de IST, nas páginas 752 a 753.

Gonorreia

Umas das doenças transmissíveis mais comumente reportada, ou notificada, nos Estados Unidos é a **gonorreia**, uma IST provocada pelo diplococo gram-negativo *Neisseria gonorrhoeae*. A gonorreia é uma doença antiga, descrita e identificada pelo médico grego Galeno, em 150 d.C. A incidência de gonorreia diminuiu nos últimos anos, porém mais de 300 mil casos ainda são relatados nos Estados Unidos a cada ano (**Figura 26.5a**). É provável que o número verdadeiro de casos seja muito maior, possivelmente 2 a 3 vezes maior que o relatado (Figura 26.5b). Mais de 60% dos pacientes com gonorreia têm entre 15 e 24 anos.

Para infectar, o gonococo precisa se ligar através das fímbrias às células mucosas da parede epitelial. O patógeno invade os espaços que separam as células epiteliais colunares, as quais são encontradas na área orofaríngea, nos olhos, no reto, na uretra, na abertura do colo uterino e na área externa genital das mulheres pré-puberais. A invasão desencadeia uma inflamação e, quando os leucócitos se movem para a área inflamada, o pus característico se forma. Em homens, uma única exposição não protegida resulta em infecção com gonorreia 20 a 35% das vezes. As mulheres tornam-se infectadas em 60 a 90% das vezes com uma única exposição.

Os homens tornam-se cientes da existência de uma infecção gonorreica pela dor ao urinar e pela descarga de material contendo pus pela uretra (**Figura 26.6**). Cerca de 80% dos homens infectados mostram esses sintomas óbvios após um período de incubação de apenas alguns dias; a maioria mostra

PANORAMA

Kits de testes caseiros

Milhões de casos de IST não são diagnosticados a cada ano. Os* kits *de testes caseiros podem acelerar o diagnóstico e o tratamento, permitindo que aqueles indivíduos que evitam buscar atendimento de saúde iniciem particularmente o processo de triagem.

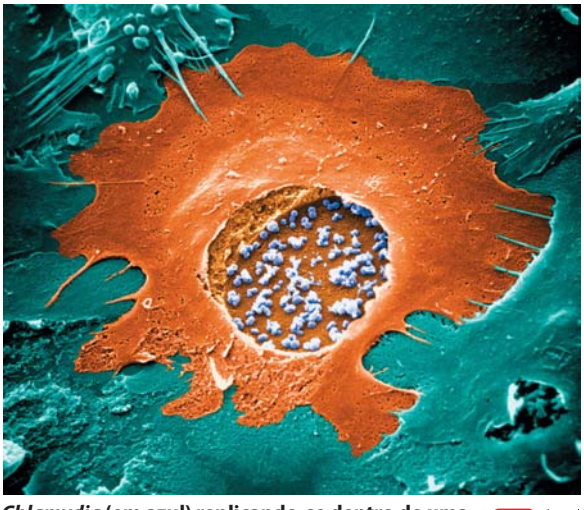
Teste caseiro para infecções sexualmente transmissíveis

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) são um grande problema de saúde pública em todo o mundo. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC,) estima que 2 a 3 milhões de novos casos de infecções por clamídia ocorram anualmente nos Estados Unidos – e que mais da metade desses casos não sejam diagnosticados. Na esperança de diagnosticar e tratar mais ISTs, pesquisadores da escola de Medicina Johns Hopkins criaram a iniciativa "Eu quero um *kit*", uma triagem autoadministrável, hoje disponível gratuitamente para os residentes de Maryland, Washington, D.C., e Alasca. Os usuários coletam as amostras em casa e as enviam para um laboratório, onde o teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT, de *nucleic acid amplification testing*) identifica a existência de infecção por clamídia, gonorreia ou tricomoníase. O usuário pode obter os resultados em 1 a 2 semanas, por telefone ou *on-line*, utilizando uma senha. Os indivíduos que apresentarem testes positivos recebem referências de clínicas próximas para aconselhamento e opções de tratamento. Existe também uma opção no *site* que permite ao usuário notificar anonimamente parceiros sexuais que ele possa ter infectado.

Conteúdo do *kit* de teste feminino para a campanha "Eu quero um *kit*"

Outras opções de teste caseiro para HIV e infecções do trato urinário

Em 2013, o FDA aprovou o OraQuickTM, um *kit* de teste para HIV via oral. A fita OraQuick é similar a um teste de ELISA indireto. Custando cerca de $40 por teste, utiliza um antígeno do HIV e um indicador enzimático para testar a mucosa oral para a presença de anticorpos contra o HIV. Estudos clínicos mostraram que esse teste produz cerca de um falso positivo para cada 5 mil indivíduos não infectados, e um falso negativo para cada 12 infectados pelo HIV. Embora as infecções do trato urinário (ITUs) não sejam tecnicamente ISTs, algumas vezes as mulheres atribuem erroneamente sintomas de uma IST a uma ITU. A testagem caseira para ITUs também se encontra disponível. Uma tira é colocada sobre o fluxo de urina, e a fita de teste, então, indica a presença de nitritos, os quais são normalmente produzidos por bactérias que causam ITUs. Esses testes também avaliam a presença de leucócitos, o que indica a existência de uma resposta imune a uma infecção.



***Chlamydia* (em azul) replicando-se dentro de uma vesícula no interior de uma célula**

Uritest, teste caseiro para infecções do trato urinário

para IST

Os *kits* de testes caseiros são uma boa estratégia de saúde pública?

Prós da testagem caseira

- **Mais casos diagnosticados** Em um período de 5 anos, a iniciativa "Eu quero um *kit*" detectou mais infecções por clamídia do que as clínicas convencionais o fizeram nas áreas em que o teste estava disponível. Os criadores da campanha estimam que esse método de teste economizaria cerca de $41.000 em custos médicos diretos a cada 10 mil mulheres, quando comparado à triagem clínica.
- **Melhor acesso para os pacientes** Os *kits* de testes caseiros também podem ser bastante úteis para as pessoas que tenham locomoção limitada ou para moradores de áreas rurais que habitem longe de unidades de saúde. A maioria dos *kits* de testes caseiros está disponível em farmácias ou podem ser adquiridos *online* ou pelo telefone.
- **Tratamento mais rápido** O fornecimento de um método de triagem que funcione para os indivíduos que são relutantes ou incapazes de visitar uma clínica, significa que mais diagnósticos serão feitos e o tratamento será mais rápido. Esse método também pode diminuir as complicações e melhorar o prognóstico. Por exemplo, um resultado positivo proveniente de um *kit* de teste caseiro para ITU pode resultar na prescrição imediata de antibióticos pelos prestadores de cuidados da saúde, sem a necessidade de solicitar ao paciente uma amostra de urina para cultura. Nesse caso, um tratamento mais ágil resulta em menor desconforto e tempo de repouso para os pacientes, bem como pode prevenir que a ITU progrida para uma infecção renal.

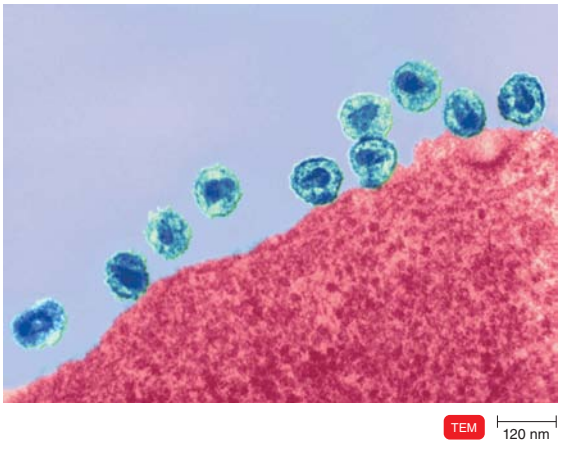
Alguns contras da testagem caseira

Custo Embora os *kits* de testes caseiros reduzam os custos de saúde pública, eles aumentam os custos de consumo, uma vez que normalmente não são cobertos pelos planos de saúde.

Privacidade Permitir o acesso às informações do teste por uma linha direta ou por *site* suscita a preocupação de que os resultados possam cair nas mãos de outra pessoa que não é o paciente em questão. As pessoas que utilizam o *kit* caseiro devem ser cuidadosas, mantendo a senha ou outros documentos relativos ao teste longe de olhares indiscretos.

Um teste OraQuick positivo para HIV contém a proteína gp-41 do HIV sintética. Se a amostra apresentar anticorpos contra a gp-41, a tira T altera a sua cor devido a uma reação enzimática.

Nem todos os *kits* de testes caseiros são igualmente acurados Infelizmente, nem todo *kit* de teste caseiro vendido *online* atualmente é necessariamente eficaz. Os usuários devem procurar pelos *kits* aprovados pela FDA. E independentemente dos resultados do teste, um indivíduo com sintomas persistentes ou que estejam se agravando deve sempre consultar um profissional de saúde.

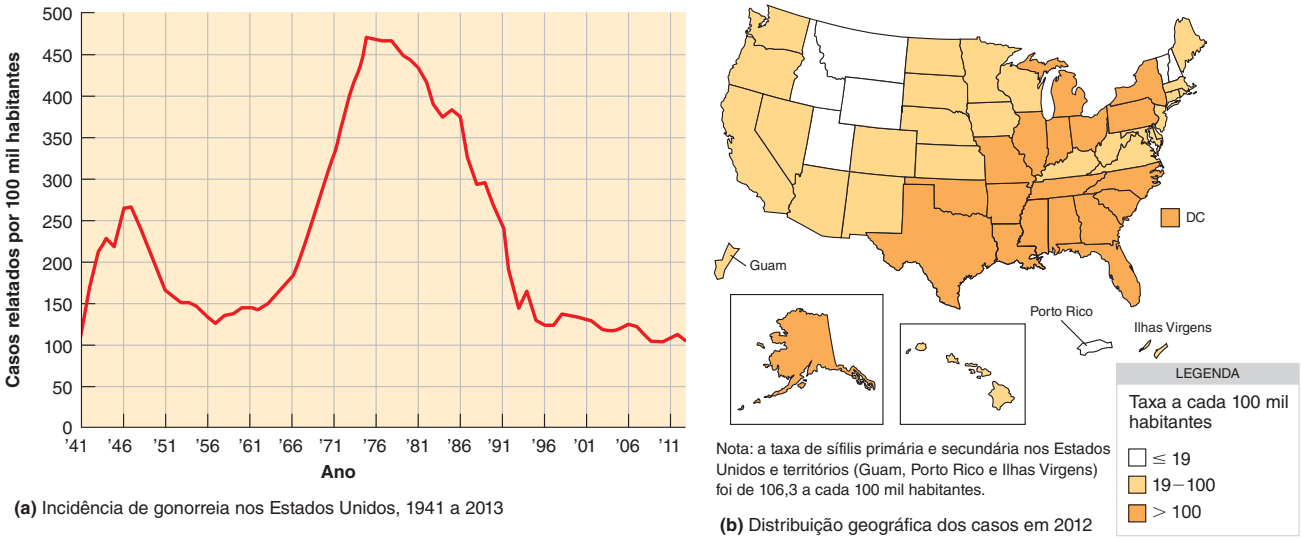


HIVs ou vírus da imunodeficiência humana infectando uma célula

Os testes de triagem caseira são uma alternativa para aquelas pessoas que não possuem acesso fácil a clínicas.

CONCEITOS-CHAVE

- Determinados organismos gram-negativos convertem nitrato em nitrito, assim, a presença de nitritos em uma amostra de urina pode indicar uma infecção do trato urinário. **(Ver Capítulo 5, "Respiração anaeróbia", pp. 126-127.)**
- A amplificação de ácidos nucleicos é utilizada na triagem de infecções por clamídia, gonorreia e tricomoníase. **(Ver Capítulo 9, "Reação em cadeia da polimerase", pp. 243-244.)**
- Alguns testes caseiros para HIV, como o OraQuick, são similares aos testes de ELISA indiretos. **(Ver Capítulo 18, "Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima", pp. 509-510, e Figuras 18.13 e 18.14.)**



(a) Incidência de gonorreia nos Estados Unidos, 1941 a 2013

Nota: a taxa de sífilis primária e secundária nos Estados Unidos e territórios (Guam, Porto Rico e Ilhas Virgens) foi de 106,3 a cada 100 mil habitantes.

(b) Distribuição geográfica dos casos em 2012

Figura 26.5 Incidência e distribuição da gonorreia nos Estados Unidos.
Fonte: CDC, 2014.

P Como os gonococos se ligam às células mucosas epiteliais?

sintomas em menos de uma semana. Nos dias anteriores à antibioticoterapia, os sintomas são persistentes por semanas. Uma complicação comum é a uretrite, embora ela ocorra mais em decorrência da coinfecção com *Chlamydia*, que será discutida em breve. Uma complicação rara é a *epididimite*, uma infecção do epidídimo. Normalmente de ocorrência unilateral, essa condição dolorosa resulta da infecção ascendente ao longo da uretra e do ducto deferente (ver Figura 26.3).

Em mulheres, a doença é mais insidiosa. Somente o colo uterino, que contém células epiteliais colunares, é infectado. As paredes da vagina são compostas de células epiteliais escamosas estratificadas, que não são colonizadas. Poucas mulheres percebem a infecção. Posteriormente, no curso da doença, pode ocorrer dor abdominal a complicações, como a doença inflamatória pélvica (discutida na p. 757).

Em homens e mulheres, a gonorreia não tratada pode se disseminar e se tornar uma doença sistêmica grave. As complicações da gonorreia podem envolver as articulações, o coração (*endocardite gonorreica*), as meninges (*meningite gonorreica*), os *olhos,* a faringe ou outras partes do corpo. A *artrite gonorreica*, que é causada pelo crescimento do gonococo nos fluidos das articulações, ocorre em aproximadamente 1% dos casos de gonorreia. As articulações comumente afetas são as do pulso, do joelho e do tornozelo.

Figura 26.6 Descarga uretral contendo pus da uretra de um homem com caso agudo de gonorreia.

P O que causa a formação de pus na gonorreia?

Se a mãe estiver infectada com gonorreia, os olhos do bebê dela podem se tornar infectados à medida que ele passa pelo canal do parto. Essa condição, **oftalmia neonatal**, pode resultar em cegueira. Devido à gravidade dessa condição e à dificuldade de ter certeza que a mãe está livre da gonorreia, antibióticos são colocados nos olhos de todos os recém-nascidos. Se for conhecido que a mãe está infectada, uma injeção intramuscular de antibiótico também é administrada ao bebê. Algum tipo de profilaxia é requerido por lei em muitos Estados. Infecções gonorreicas também podem ser transferidas pelo contato das mãos, de locais infectados para os olhos de adultos.

As infecções gonorreicas podem ser adquiridas em qualquer momento do contato sexual; as gonorreias faríngea e anal não são raras. Os sintomas da **gonorreia faríngea** frequentemente lembram àqueles da dor de garganta séptica comum. A **gonorreia anal** pode ser dolorosa e acompanhada de descargas de pus. Na maioria dos casos, entretanto, os sintomas são limitados à coceira.

O aumento da atividade sexual com múltiplos parceiros e o fato de que a doença na mulher pode não ser reconhecida, contribuíram consideravelmente para esse aumento da incidência de gonorreia e outras ISTs durante as décadas de 1960 e 1970. O uso disseminado de contraceptivos orais também contribuiu para esse aumento. Os contraceptivos orais frequentemente substituem o preservativo e os espermicidas, que ajudam a prevenir a transmissão da doença.

Não há imunidade adaptativa efetiva contra a gonorreia. A explicação convencional é que o gonococo exibe uma extra-

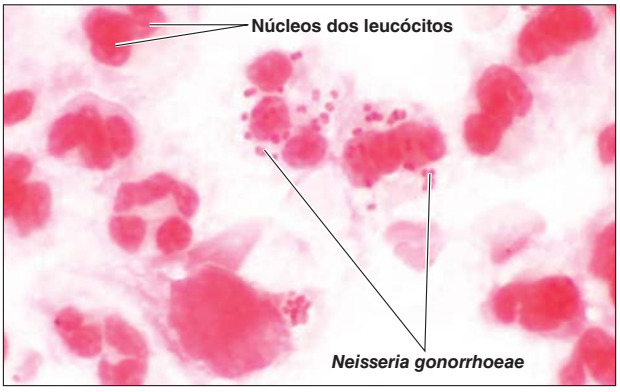


Figura 26.7 Um esfregaço de pus de um paciente com gonorreia. As bactérias *Neisseria gonorrhoeae* estão contidas dentro de leucócitos fagocíticos. Essas bactérias gram-negativas são visíveis aqui como pares de cocos. As grandes massas coradas são os núcleos dos leucócitos.

P Como a gonorreia é diagnosticada?

ordinária variabilidade antigênica – o que é verdade. Hoje, entretanto, uma teoria alternativa forneceu um mecanismo adicional. O gonococo tem determinadas proteínas, as proteínas Opa (ver Capítulo 15, p. 421), que são essenciais para a sua ligação às células que revestem os tratos urinário e reprodutivo dos hospedeiros. Uma pesquisa recente demonstrou que uma variante da proteína Opa se liga a um determinado receptor (CD66) presente nas células T $CD4^+$, que é necessário para a ativação e proliferação dessas células. Isso inibe o desenvolvimento de uma resposta imune de memória contra os gonococos. Quase todos os isolados clínicos de gonococos do estudo apresentaram essa variante da proteína OPA. Essa supressão da imunidade pode explicar também por que pessoas com gonorreia são mais suscetíveis a outras ISTs, inclusive ao HIV.

Diagnóstico da gonorreia

A gonorreia nos homens é diagnosticada pelo achado de gonococos em esfregaço corado de pus da uretra. O diplococo gram-negativo típico no interior de leucócitos fagocíticos é facilmente identificável (**Figura 26.7**). Não se sabe se essas bactérias intracelulares estão no processo de serem destruídas ou se sobrevivem indefinidamente. É provável que ao menos uma fração da população bacteriana permaneça viável. A coloração de Gram de exsudatos não é tão confiável para as mulheres. Em geral, uma cultura é coletada do colo uterino e cultivada em meios especiais. A cultura de bactérias nutricionalmente fastidiosas requer uma atmosfera enriquecida com dióxido de carbono. O gonococo é muito sensível às influências ambientais adversas (dessecação e temperatura) e sobrevive com dificuldade fora do corpo. Esse microrganismo requer meio de transporte especial para manter sua viabilidade por intervalos curtos antes de ser cultivado. O cultivo tem a vantagem de permitir a determinação da suscetibilidade aos antibióticos.

O diagnóstico da gonorreia tem sido auxiliado pelo desenvolvimento de um teste de ELISA que detecta *N. gonorrhoeae* no pus uretral ou em esfregaços cervicais, em cerca de 3 horas, com alta exatidão. Esse e outros testes rápidos utilizam anticorpos monoclonais contra antígenos de superfície dos gonococos. Testes de amplificação de ácido nucleico são muito precisos em identificar isolados clínicos de casos suspeitos.

Tratamento da gonorreia

As diretrizes para o tratamento da gonorreia requerem constante revisão, devido ao surgimento de resistência (ver quadro Foco clínico, na próxima página). Para a gonorreia que afeta os tecidos cervicais, uretrais ou retais, a recomendação atual é, inicialmente, utilizar as cefalosporinas, como a ceftriaxona ou o cefixime. A ceftriaxona também é recomendada para casos de infecção faríngea. Fluoroquinolonas não são recomendadas devido ao desenvolvimento rápido de resistência a elas. A menos que uma coinfecção com *Chlamydia trachomatis* (ver discussão de uretrite não gonocócica a seguir) seja descartada, o paciente também deve ser tratado para esse organismo. É também uma prática-padrão tratar parceiros sexuais de pacientes, a fim de diminuir o risco de reinfecção e a incidência de ISTs em geral.

Uretrite não gonocócica (UNG)

A **uretrite não gonocócica** (**UNG**), também conhecida como **uretrite inespecífica** (**UI**), refere-se a qualquer inflamação da uretra que não seja causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Os sintomas incluem dor ao urinar e uma descarga aquosa.

Chlamydia trachomatis

O patógeno mais comum associado à UNG é a *Chlamydia trachomatis*. Muitas pessoas acometidas pela gonorreia sofrem de coinfecção por *C. trachomatis*, que infecta as mesmas células epiteliais colunares que o gonococo. *C. trachomatis* também é responsável pelas ISTs linfogranuloma venéreo (discutido nas pp. 760-761) e tracoma (ver a p. 602). Um fato de especial importância é que cinco vezes mais casos são relatados em mulheres do que em homens. Em mulheres, ela é responsável por muitos casos de doença inflamatória pélvica (discutida na p. 757), além de infecções oculares e pneumonias em lactentes nascidos de mães infectadas. Infecções clamidiais genitais também estão associadas com alto risco de câncer cervical. É incerto se a infecção clamidial é um fator de risco independente ou se está associada a coinfecções pelo papilomavírus humano (pp. 763-764).

Caso clínico

O médico solicitou que um teste de anticorpo anti-*Leptospira* fosse realizado com uma amostra do sangue de Maricel. O resultado é um título de 1:100, que indica que Maricel está ou esteve infectada pela bactéria *Leptospira interrogans*. Agora, no 15° dia da doença de Maricel, o médico coleta outra amostra de sangue para um segundo teste de aglutinação microscópica. O título agora é 1:800.

Por que um segundo teste sorológico é necessário?

747 751 755 762

FOCO CLÍNICO

Sobrevivência do mais forte

Neste quadro, você encontrará uma série de questões que os profissionais da saúde fazem a si mesmos quando tentam solucionar um problema clínico. Tente responder cada questão de acordo com o que você leu sobre o problema.

1. Em 24 de maio, Jason, homem de 35 anos, vai até a clínica de IST Denver com histórico de dor ao urinar e descarga uretral que tem aproximadamente 1 mês de duração.

   Qual outra informação você precisa sobre o histórico de Jason?

2. Em 11 de março, Jason havia retornado de uma "viagem de namoros" na Tailândia, durante a qual ele havia mantido contato sexual com 7 ou 8 prostitutas mulheres; ele nega ter mantido qualquer contato sexual desde que retornou aos Estados Unidos.

   Que tipo de amostra deveria ser coletada e como seria testada?

3. A bactéria *Neisseria gonorrhoeae* é identificada por reação em cadeia da polimerase (PCR) de uma amostra de descarga uretral. Jason é tratado com uma dose única de 500 mg de ciprofloxacina via oral.

   Qual a vantagem do uso de PCR ou do ensaio imunoenzimático (EIA) em relação às culturas para o diagnóstico?

4. PCR e EIA fornecem resultados dentro de poucas horas, eliminando a necessidade de o paciente retornar para o tratamento. Jason retorna à clínica no dia 7 de junho com sintomas persistentes. *N. gonorrhoeae* é novamente detectada na descarga uretral. Jason nega ter mantido qualquer contato sexual desde a visita anterior. O médico de plantão pediu um teste de suscetibilidade antimicrobiana para testar os isolados de *N. gonorrhoeae*.

   Por que o médico se interessou pelo teste de suscetibilidade antimicrobiana nos espécimes deste paciente?

5. Uma razão que justificaria a falta de responsividade ao tratamento com ciprofloxacina de Jason pode ser devido à infecção por *N. gonorrhoeae* resistente à fluoroquinolona. O teste de suscetibilidade pode ser útil para explorar essa possibilidade.

   O tratamento e controle da gonorreia têm sido complicados devido à capacidade de *N. gonorrhoeae* em desenvolver resistência a agentes antimicrobianos (ver gráfico).

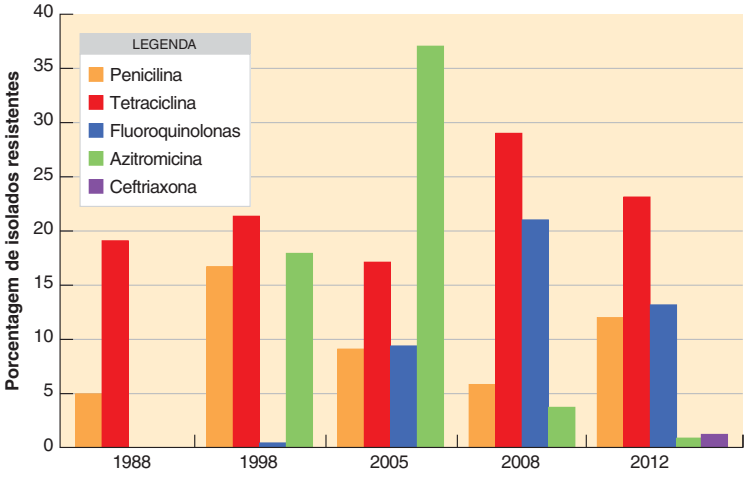
   Como a resistência aos antibióticos surge?

6. Em um ambiente repleto de antibióticos, as bactérias que apresentarem mutações para resistência a antibióticos terão uma vantagem seletiva e serão as "mais fortes" a sobreviver.

   Como a suscetibilidade aos antibióticos é determinada?

7. *N. gonorrhoeae* deve ser cultivada para determinar a suscetibilidade antimicrobiana em teste de difusão em disco ou teste de diluição em caldo. O aumento da utilização de métodos de diagnóstico para gonorreia não baseados em cultura, como PCR e EIA, é o principal desafio para monitorar a resistência antimicrobiana de *N. gonorrhoeae*.

Fonte: dados do CDC. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 1998* e *2012*.



Resistência aos antibióticos em *N. gonorrhoeae*.

Uma vez que os sintomas frequentemente são leves em homens, e as mulheres normalmente são assintomáticas, muitos casos de UNG permanecem não tratados. Embora as complicações não sejam comuns, podem ser bastante graves. Os homens podem desenvolver inflamação do epidídimo. Em mulheres, a inflamação das tubas uterinas pode causar cicatrizes, levando à esterilidade. Até 60% desses casos podem ser por infecção clamidial, em vez de gonocócica. Estima-se que cerca de 50% dos homens e 70% das mulheres não estão conscientes de suas infecções clamidiais.

Para o diagnóstico, a cultura é o método mais confiável, porém requer métodos de cultivo especializados, leva de 24 a 72 horas e nem sempre está disponível de maneira conveniente. Atualmente, existem diversos testes novos não baseados em cultura. Muitos deles amplificam e detectam as sequências de DNA e RNA do microrganismo. Esses testes de amplificação podem ser realizados rapidamente e são muito sensíveis; a especificidade desses ensaios é próxima de 100%. Entretanto, eles são relativamente caros e requerem um laboratório com equipamentos especializados. Amostras de urina podem ser utiliza-

das, mas a sensibilidade é menor que com esfregaços. O desenvolvimento mais recente em testes de amplificação é o uso de espécimes de esfregaços (uretrais ou vaginais, conforme o caso) coletados pelos próprios pacientes – método que eles tendem a preferir.

Tendo em vista as sérias complicações frequentemente associadas às infecções por *C. trachomatis*, é recomendado que o médico faça a triagem de rotina para a infecção em mulheres sexualmente ativas com 25 anos ou menos. A triagem também é recomendada para outros grupos de alto risco, como pessoas solteiras, com histórico de risco para ISTs e com múltiplos parceiros sexuais.

Outras bactérias além de *C. trachomatis* também podem estar associadas a UNG. Outra causa de uretrite e infertilidade é o *Ureaplasma urealyticum*. Esse patógeno é um membro do grupo dos micoplasmas (bactérias sem parede celular). Outro micoplasma, *Mycoplasma hominis*, geralmente habita a vagina normal, porém pode, de forma oportunista, causar infecção da tuba uterina.

Tanto clamídia quanto micoplasma são sensíveis a antibióticos do tipo tetraciclina, como a doxiciclina, ou a antibióticos macrolídeos, como a azitromicina.

Doença inflamatória pélvica (DIP)

Doença inflamatória pélvica (**DIP**) é um termo coletivo para qualquer infecção bacteriana extensa dos órgãos pélvicos femininos, particularmente o útero, o colo do útero, as tubas uterinas ou os ovários. Durante seus anos férteis, 1 em cada 10 mulheres sofre de DIP e, dessas, 1 em cada 4 tem complicações graves, como infertilidade ou dor crônica.

A DIP é considerada uma *infecção polimicrobiana*, ou seja, diversos patógenos diferentes podem ser a causa, incluindo coinfecções. Os dois micróbios mais comuns são a *N. gonorrhoeae* e a *C. trachomatis*. O começo da DIP clamidial é relativamente mais insidioso, com poucos sintomas inflamatórios iniciais, em comparação com a *N. gonorrhoeae*. Entretanto, o dano à tuba uterina pode ser maior com a infecção clamidial, principalmente no caso de infecções repetidas.

A bactéria pode se ligar às células espermáticas e ser transportada por elas da região cervical à tuba uterina. Mulheres que utilizam barreiras contraceptivas, principalmente com espermicidas, têm uma taxa significativamente inferior de DIP.

A infecção das tubas uterinas, ou **salpingite**, é a forma mais severa de DIP (**Figura 26.8**). A salpingite pode resultar em cicatrizações que bloqueiam a passagem dos óvulos do ovário ao útero, possivelmente causando esterilidade. Um episódio de salpingite causa esterilidade em 10 a 15% das mulheres; 50 a 75% tornam-se inférteis após três ou mais dessas infecções.

Uma tuba uterina bloqueada pode causar a implantação de um ovo fertilizado na tuba uterina, em vez de no útero. Esse fenômeno é denominado *gravidez ectópica* (ou *tubária*), sendo uma condição potencialmente letal, devido à possibilidade de ruptura da tuba, com hemorragia resultante. Os relatos de casos de gravidez ectópica têm aumentado continuamente, correspondendo ao aumento da ocorrência de DIP.

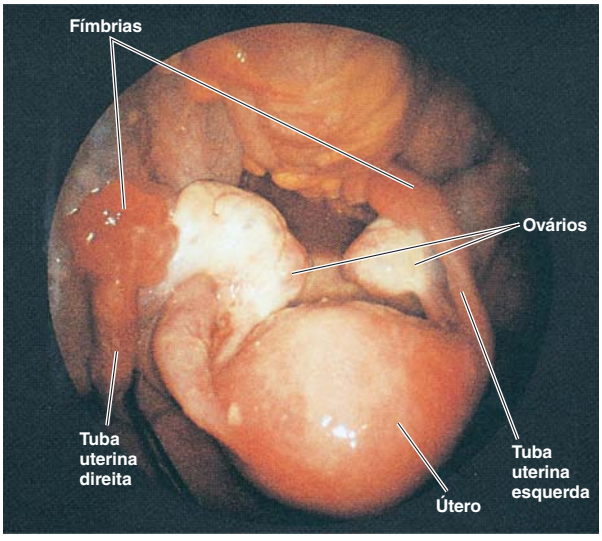


Figura 26.8 Salpingite. Esta fotografia, feita com um laparoscópio (um endoscópio especializado), mostra a tuba uterina direita com inflamação aguda e fímbria e ovário inflamados e edemaciados. A tuba esquerda encontra-se apenas com uma inflamação branda (ver Figura 26.2). O uso de um laparoscópio é o método mais confiável para o diagnóstico de DIP.

P O que é DIP?

Um diagnóstico de DIP depende muito dos sinais e dos sintomas, em combinação com as indicações laboratoriais de gonorreia ou infecção clamidial do colo uterino. O tratamento recomendado para DIP é a administração simultânea de doxiciclina e cefoxitina (uma celafosporina). Essa combinação é ativa contra ambos, gonococos e clamídia. Essas recomendações são constantemente revistas.

Sífilis

O agente causador da **sífilis** é uma espiroqueta gram-negativa, *Treponema pallidum* (**Figura 26.9**). Fina e firmemente enovelada, *T. pallidum* cora-se fracamente por meio das colorações bacterianas usuais. (O nome da bactéria é derivado das palavras gregas para fio torcido e pálido.) *T. pallidum* não tem as enzimas necessárias para produzir muitas moléculas complexas, por isso utiliza muitos componentes do hospedeiro necessários à vida. O organismo perde a infectividade fora do hospedeiro mamífero em pouco tempo. Para projetos de pesquisa, eles propagam-se normalmente em coelhos, mas seu crescimento é lento, com um tempo de geração de 30 horas ou mais. Eles podem ser expandidos em culturas celulares, em baixas concentrações de oxigênio, mas somente por poucas gerações.

T. pallidum não tem fatores de virulência evidentes, como toxinas, porém produz diversas lipoproteínas que induzem uma resposta imune inflamatória. Aparentemente, essa é a causa da destruição tecidual da doença. Quase imediatamente após a infecção, o organismo entra na corrente sanguínea e invade profundamente os tecidos, cruzando facilmente as junções entre as células. Ele tem uma mobilidade do tipo saca-

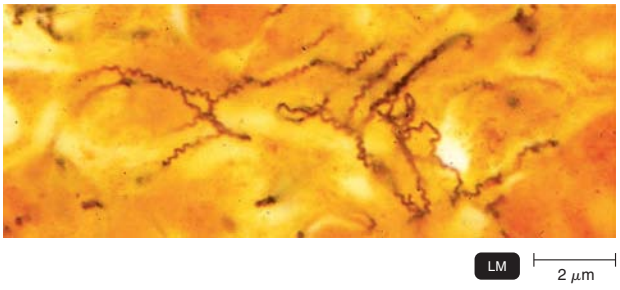


Figura 26.9 ***Treponema pallidum,* o agente causador da sífilis.** Os micróbios são mais bem visualizados nesta micrografia de campo claro pelo uso de uma coloração de prata especial.

P Um método para o diagnóstico da sífilis é a microscopia de campo escuro. Por que não utilizar o microscópio de campo claro?

-rolhas, que o permite "nadar" rapidamente nos fluidos gelatinosos teciduais.

Os primeiros relatos de sífilis datam do final do século XV, na Europa, quando o retorno de Colombo do Novo Mundo deu origem à hipótese de que a sífilis foi introduzida na Europa pela tripulação de Cristóvão Colombo. Uma descrição inglesa do "Morbus Gallicus" (doença francesa) parece descrever a sífilis claramente em 1547 e se refere a sua transmissão nesses termos: "... ela é adquirida quando uma pessoa pustulenta se relaciona em pecado com outra".

Linhagens distintas de *T. pallidum* (subespécie *T.p. pertenue*) são responsáveis por determinadas doenças cutâneas endêmicas de regiões tropicais, como a **bouba**. Essas linhagens causam doença de pele, mas não são transmissíveis sexualmente. Entretanto, há evidência de uma provável associação histórica com a sífilis. Pesquisas recentes baseadas na análise genética do *Treponema* spp. indicam que o patógeno causador da bouba encontrada nas regiões da América do Sul, próximas ao Caribe, sofreu uma mutação em uma IST em contato com os exploradores europeus.

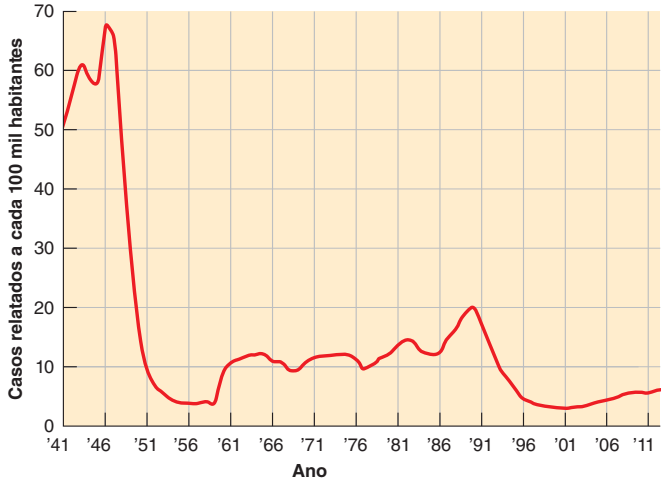
O número de novos casos de sífilis nos Estados Unidos tem permanecido razoavelmente estável (**Figura 26.10**), se comparado com a gonorreia (ver Figura 26.5). A estabilidade relativa na incidência de sífilis é notável, pois a epidemiologia das duas doenças é muito similar, e as infecções concomitantes são comuns. Um fator é que a sífilis resulta em uma imunidade significativa, ainda que imperfeita – comparada à ausência de imunidade conferida pela gonorreia.

Muitos Estados suspenderam as exigências de testes pré-nupciais de sífilis, uma vez que somente poucos casos foram detectados. Atualmente, a população sob maior risco é a dos residentes urbanos de baixo nível socioeconômico, principalmente pessoas que se prostituem e usuárias de drogas de ambos os sexos. Essa doença é relativamente rara na população de nível mais elevado.

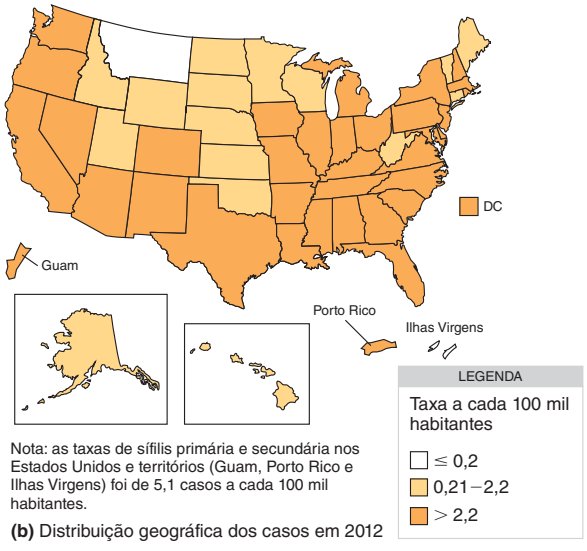
A sífilis é transmissível por contato sexual de quaisquer tipos, por infecção sifilítica da área genital ou de outras partes do corpo. O período médio de incubação é de 3 semanas, mas pode variar de 2 semanas a muitos meses. A doença progride, ocorrendo muitos estágios reconhecidos.

Estágio primário da sífilis

No *estágio primário* da doença, o sinal inicial é um **cancro**, ou úlcera, pequeno, de base endurecida, que aparece no local da infecção de 10 a 90 dias após a exposição – em média, cerca de 3 semanas (**Figura 26.11a**). O cancro é indolor, e um exsudato seroso forma-se no centro. Esse fluido é altamente infeccioso, e o exame em microscopia de campo escuro mostra muitas espiroquetas. Em algumas semanas a lesão desaparece. Nenhum desses



(a) Incidência de sífilis nos Estados Unidos, 1941 a 2013



Nota: as taxas de sífilis primária e secundária nos Estados Unidos e territórios (Guam, Porto Rico e Ilhas Virgens) foi de 5,1 casos a cada 100 mil habitantes.

(b) Distribuição geográfica dos casos em 2012

Figura 26.10 **Incidência e distribuição da sífilis primária e secundária nos Estados Unidos.**

Fonte: CDC, 2014.

P Como a sífilis é diagnosticada?

sintomas causa qualquer desconforto. De fato, muitas mulheres têm total desconhecimento do cancro, que, com, frequência, localiza-se no colo do útero. Nos homens, o cancro algumas vezes se forma na uretra e não é visível. Durante esse estágio, as bactérias entram na corrente sanguínea e no sistema linfático, que as distribuem amplamente pelo corpo.

Estágio secundário da sífilis

Muitas semanas após o estágio primário (o tempo exato varia e os estágios podem se sobrepor), a doença entra no *estágio secundário*, caracterizado principalmente por uma erupção cutânea de aparência variável. A erupção é amplamente distribuída na pele e nas membranas mucosas, sendo especialmente visível nas palmas das mãos e nas solas dos pés (Figura 26.11b). O dano ocorrido aos tecidos nesse estágio e no estágio terciário tardio deve-se principalmente à resposta inflamatória aos imunocomplexos circulantes que se alojam em várias partes do corpo. Outros sintomas frequentemente observados são perda de tufos de cabelo, mal-estar e febre branda. Algumas pessoas podem apresentar sintomas neurológicos.

Nesse estágio, as lesões da erupção contêm muitas espiroquetas e são muito infecciosas. A transmissão por contato sexual pode ocorrer durante os estágios primário e secundário. Dentistas e outros profissionais de cuidados com a saúde, ao entrarem em contato com o fluido oriundo dessas lesões podem se tornar infectados pelas espiroquetas que penetram por minúsculas fissuras na pele. Essa transmissão não sexual é possível, porém os micróbios não sobrevivem por muito tempo nas superfícies ambientais, não sendo comum serem transmissíveis, por exemplo, em assentos sanitários. A sífilis secundária é uma doença sutil; pelo menos metade dos pacientes diagnosticados nessa fase não se recorda de nenhum tipo de lesão. Os sintomas desaparecem, normalmente, dentro de três meses.

Período latente

Os sintomas da sífilis secundária desaparecerão com ou sem tratamento, e a doença entra em um *período latente*. Durante esse período, não há sintomas. Após 2 a 4 anos de latência, a doença normalmente é não infecciosa, exceto pela transmissão materno-fetal. A maioria dos casos não progride além do período latente, mesmo sem tratamento.

Estágio terciário da sífilis

Uma vez que os sintomas da sífilis primária e secundária não são incapacitantes, os indivíduos podem entrar no período latente sem terem recebido cuidados médicos. Em até 25% dos casos não tratados, a doença reaparece em seu *estágio terciário*. Esse estágio ocorre somente após um intervalo de muitos anos depois da ocorrência do período latente.

T. pallidum tem uma camada externa de lipídeos que estimula uma resposta imune pouco efetiva, principalmente por reações de complemento destruidoras de células. Ele foi descrito como um "patógeno Teflon". No entanto, a maioria dos sintomas da sífilis terciária provavelmente se deve às reações imunes do corpo (mediadas por células) às espiroquetas sobreviventes.

(a) Cancro do primeiro estágio na área genital de um homem

(b) Lesões cutâneas (erupções) da sífilis secundária em um antebraço; qualquer superfície do corpo pode ser afetada por essas lesões.

(c) Gomas do estágio terciário na parte de trás de um antebraço; gomas como estas são raramente observadas na era dos antibióticos

Figura 26.11 Lesões características associadas aos vários estágios da sífilis.

P Como são diferenciados os estágios primário, secundário e terciário da sífilis?

O estágio terciário, ou tardio, da sífilis, em geral, pode ser classificado pelos tecidos afetados ou pelo tipo de lesão. A *sífilis gomatosa* é caracterizada por **gomas**, que são uma forma de inflamação progressiva que aparece como massas de tecido com aspecto emborrachado (Figura 26.11c) em diversos órgãos (mais comumente na pele, nas membranas mucosas e nos ossos) após cerca de 15 anos. Nesses locais, elas causam destruição dos tecidos, mas normalmente não causam incapacitação ou morte.

A *sífilis cardiovascular* resulta mais severamente em um enfraquecimento da aorta. Anterior à antibioticoterapia, esse era um dos sintomas mais comuns da sífilis, mas hoje é raro.

A *neurossífilis* ocorre em até 10% dos pacientes se a doença não for tratada. Como partes do sistema nervoso central são afetadas, o resultado pode variar amplamente em sinais e sintomas. O paciente pode sofrer de alterações de personalidade e outros sinais de demência (*paresia*), convulsões, perda da coordenação do movimento voluntário (*tabes dorsalis*), paralisia parcial, perda da capacidade de utilização e compreensão da fala, perda da visão ou audição, ou perda do controle da bexiga e do intestino. Poucos (ou nenhum) patógenos são encontrados nas lesões do estágio terciário, e eles não são considerados muito infecciosos. Hoje, raramente os casos de sífilis progridem até esse estágio.

Sífilis congênita

Uma das formas mais perturbadoras e perigosas da sífilis, chamada de **sífilis congênita**, é transmissível através da placenta para o feto. O prejuízo do desenvolvimento mental e outros sintomas neurológicos estão entre as consequências mais graves. Esse tipo de infecção é mais comum quando a gestação ocorre durante o período latente da doença. A gestação durante os estágios primário e secundário mais comumente produz um natimorto. O tratamento da mãe com antibióticos durante os dois primeiros trimestres (6 meses) geralmente é capaz de prevenir a transmissão congênita.

Diagnóstico da sífilis

O diagnóstico da sífilis é complexo, uma vez que cada estágio da doença tem exigências especiais. Os testes se dividem em três grupos gerais: inspeção microscópica visual, testes sorológicos treponêmicos e testes sorológicos não treponêmicos. Para a triagem preliminar, os laboratórios usam o teste sorológico não treponêmico ou o exame microscópico de exsudatos das lesões, quando estão presentes. Se o teste de triagem for positivo, os resultados são confirmados por testes sorológicos treponêmicos.

Os *testes microscópicos* são importantes para a triagem da sífilis primária, uma vez que os testes sorológicos para esse estágio não são confiáveis; os anticorpos levam de 1 a 4 semanas para se formarem. As espiroquetas podem ser detectadas nos exsudatos das lesões por exame microscópico em campo escuro (ver Figura 3.4b, p. 57). Esse tipo de microscópio é necessário porque a bactéria se cora pouco e tem apenas 0,2 mm de diâmetro, próximo do limite mínimo de resolução de um microscópio de campo claro. Similarmente, um **teste de anticorpo fluorescente direto** (**AFD-TP**) utilizando anticorpos monoclonais (ver Figura 18.11a, p. 508) detectará e identificará a espiroqueta. A micrografia da Figura 26.9, que mostra o *T. pallidum* em uma iluminação de campo claro, foi possível de ser realizada devido a uma coloração de prata especial.

No estágio secundário, quando as espiroquetas já invadiram a maioria dos órgãos do corpo, os testes sorológicos são reativos. Os *testes sorológicos não treponêmicos* são assim denominados por serem inespecíficos; eles detectam *anticorpos do tipo reagina*, e não os anticorpos produzidos contra a espiroqueta em si. Em geral, esses testes são usados para triagem. Os anticorpos reagina aparentemente são uma resposta ao material lipídico que se forma no organismo, como uma reação indireta em resposta à infecção pelas espiroquetas. O antígeno utilizado nesses testes não é, portanto, a espiroqueta da sífilis, mas um extrato de coração de boi (cardiolipina) que parece conter lipídeos similares àqueles que estimularam a produção de anticorpo reagina. Esses testes detectam aproximadamente 70 a 80% dos casos de sífilis primária, mas detectam 99% dos casos de sífilis secundária. Um exemplo de teste não treponêmico é a lâmina de aglutinação, o **teste VDRL** (do inglês, *Venereal Disease Research Laboratory* [Laboratório de Pesquisa de Doença Venérea]). Também são utilizadas as modificações do **teste rápido de reagina plasmática** (**RPR**, de *rapid plasma reagin*), que é semelhante ao teste VDRL. O mais novo teste não treponêmico é um teste de ELISA que utiliza o antígeno VDRL.

Há também um *teste sorológico tipo treponêmico* que reage diretamente com a espiroqueta. Certos testes treponêmicos com base em **ensaios imunoenzimáticos** (**EIA**) podem ser realizados em muitos laboratórios e oferecem uma triagem de alto processamento. Há também o **teste diagnóstico rápido** (**RDT**, de *rapid diagnostic test*), que pode ser feito a partir de uma gota de sangue coletada do dedo do paciente em um consultório médico. Nenhum desses testes distinguirá uma infecção prévia de uma infecção ativa, e testes confirmatórios são necessários, os quais normalmente devem ser feitos em um laboratório central de referência.

Somente testes do tipo treponêmico são utilizados como testes confirmatórios. Um exemplo é o **teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente**, ou **teste FTA-ABS** (do inglês, *fluorescent treponemal antibody absorption test*), um teste de anticorpo fluorescente indireto (ver Figura 18.11b, p. 508). Os testes treponêmicos não são utilizados para triagem, uma vez que cerca de 1% dos resultados será falso-positivo, no entanto um teste positivo realizado com ambos os tipos de ensaio, treponêmico e não treponêmico, é altamente específico.

Tratamento da sífilis

A penicilina benzatina, formulação de ação prolongada que permanece efetiva no corpo por cerca de duas semanas, é o antibiótico normalmente utilizado no tratamento da sífilis. A concentração alcançada no soro por essa formulação é baixa, mas a espiroqueta tem permanecido muito sensível a esse antibiótico.

Para pessoas sensíveis à penicilina, muitos outros antibióticos, como a azitromicina, a doxiciclina e a tetraciclina, também têm provado ser efetivos.

Linfogranuloma venéreo (LGV)

Muitas ISTs que são pouco comuns nos Estados Unidos são frequentes em áreas tropicais do mundo. Por exemplo, *Chlamydia trachomatis*, a causa da infecção ocular tracoma e uma das principais causas de UNG, também é responsável pelo **linfogranuloma venéreo** (**LGV**), doença encontrada nas regiões tropicais e próximas a elas. Essa doença aparentemente é causada pelos sorovares de *C. trachomatis* que são invasivos e tendem a infectar o tecido linfoide. Nos Estados Unidos, são notificados normalmente 200 a 400 casos todos os anos, a maioria em homens homossexuais, muitos dos quais são HIV-positivos.

Os microrganismos invadem o sistema linfático, e a região dos linfonodos torna-se aumentada e dolorosa. A supuração (descarga de pus) também pode ocorrer. A inflamação dos linfonodos resulta em cicatrizes, que, ocasionalmente, obstruem os vasos linfáticos. Esse bloqueio algumas vezes leva a um aumento de volume maciço da genitália externa nos homens. Em mulheres, o envolvimento dos linfonodos da região retal pode levar ao estreitamento do reto. Essas condições podem, ocasionalmente, requerer cirurgia.

Para o diagnóstico, testes sanguíneos para a presença de anticorpos contra os sorovares de *C. trachomatis* que estão causando a doença são os mais satisfatórios. Os organismos isolados também podem ser crescidos em cultura celular ou em ovos embrionados, porém nem todos os laboratórios possuem instalações para isso. O antibiótico de escolha para o tratamento é a doxiciclina.

Cancroide (cancro mole)

A IST conhecida como **cancroide** (**cancro mole**) ocorre mais frequentemente em áreas tropicais, onde é vista com mais frequência que a sífilis. O número de casos relatados nos Estados Unidos tem diminuído de um pico de 5 mil casos, em 1988. Assim como a sífilis, sua incidência está fortemente associada ao uso de drogas. Uma vez que o cancroide é visto muito raramente pelos médicos e é difícil de ser diagnosticado, os casos provavelmente são subnotificados. Ele é muito comum na África, na Ásia e na América Latina.

No cancroide, uma ulceração dolorosa e edemaciada que se forma sobre a genitália envolve uma infecção dos linfonodos adjacentes. Os linfonodos infectados na virilha algumas vezes ulceram e secretam pus na superfície da pele. Essas lesões são um fator importante na transmissão do HIV, sobretudo na África. As lesões também podem ocorrer em outras áreas, como a língua e os lábios. O agente causador é o *Haemophilus ducreyi*, um pequeno bacilo gram-negativo que pode ser isolado de exsudatos das lesões. Os sintomas e o cultivo dessas bactérias são o principal meio de diagnóstico. Os antibióticos recomendados incluem doses únicas de azitromicina ou ceftriaxona.

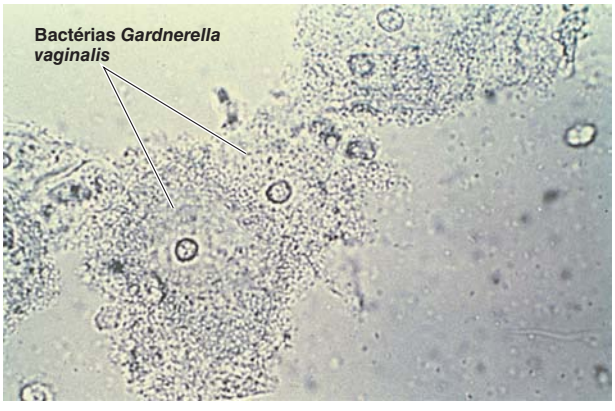
Vaginose bacteriana

A inflamação da vagina devido a uma infecção, ou **vaginite**, é mais comumente causada por um dos diversos organismos: principalmente o fungo *Candida albicans*, o protozoário *Trichomonas vaginalis,* ou a bactéria *Gardnerella vaginalis,* um pequeno bastonete pleomórfico gram-variável (ver Doenças em foco 26.2, p. 764). A maioria desses casos é atribuída à presença de *G. vaginalis* e é chamada de **vaginose bacteriana**. (Uma vez que não existe sinal de inflamação, o termo *vaginose* é preferido ao termo *vaginite.*)

A condição é um "mistério ecológico". Acredita-se que as vaginoses bacterianas sejam precipitadas por alguns eventos que reduzem o número de bactérias *Lactobacillus* vaginais, que, normalmente, produzem peróxido de hidrogênio. Esse desafio competitivo permite que bactérias, sobretudo *G. vaginalis*, proliferem-se, produzindo aminas que contribuem para aumentar o pH ainda mais. Essas várias bactérias, a maioria

(a) Célula epitelial vaginal normal

LM 12,5 μm



(b) Célula-alvo

LM 12 μm

Figura 26.12 Células-alvo ou indicadoras. Bactéria *Gardnerella* cobrindo a superfície das células epiteliais vaginais.

P Que sintomas levariam você a procurar por células-alvo?

comumente encontrada na vagina de mulheres assintomáticas, são metabolicamente independentes. Essa situação em si não leva à aplicação dos postulados de Koch para determinar uma causa específica. Não há condição correspondente nos homens, mas a *G. vaginalis* com frequência está presente em suas uretras. Desse modo, a condição pode ser sexualmente transmissível, porém, ocasionalmente, ocorre em mulheres que não são sexualmente ativas.

A vaginose bacteriana é caracterizada por pH vaginal acima de 4,5 e uma abundante descarga vaginal espumosa. Quando testadas com uma solução de hidróxido de potássio, essas secreções vaginais liberam um odor de peixe, devido à presença de aminas produzidas pela *G. vaginalis*. O diagnóstico tem como base o pH vaginal, o odor de peixe (teste de exalação) e a observação microscópica de *células-alvo* na descarga vaginal. Essas células indicadoras são células epiteliais vaginais descamadas cobertas por um biofilme de bactérias, geralmente *G. vaginalis* (**Figura 26.12**). A doença tem sido considerada mais uma irritação do que uma infecção séria, mas atualmente tem sido vista como um fator em muitos partos prematuros e nascimento de bebês com baixo peso.

Caso clínico

Anticorpos IgG contra *L. interrogans* podem persistir por anos, e a sua presença pode indicar apenas que houve uma infecção prévia. O aumento no título no segundo teste indica uma infecção em andamento. Maricel é tratada com doxiciclina para leptospirose e em breve estará apta a voltar aos treinamentos para o seu próximo evento de canoagem.

A exposição ocupacional provavelmente é responsável por 30 a 50% dos casos humanos de leptospirose. Os principais grupos ocupacionais de risco incluem trabalhadores agrícolas, veterinários, proprietários de pet shops, encanadores e trabalhadores de esgoto, manipuladores de carne e funcionários de matadouros, além das tropas militares. No entanto, desde 1970, a leptospirose tem sido cada vez mais associada a atividades recreativas. A exposição prolongada à água nas práticas de natação ou canoagem em lagos de água doce ou riachos, por exemplo, tem sido associada à infecção por *L. interrogans*.

747 751 755 762

O tratamento é feito principalmente com metronidazol, antimicrobiano que erradica os anaeróbios essenciais à continuação da doença, mas permite que os lactobacilos normais repovoem a vagina. Os tratamentos desenvolvidos para restaurar a população normal de lactobacilos, como a aplicação de géis de ácido acético e até mesmo iogurte, não demonstraram ser conclusivamente eficazes.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que a condição de doença do sistema reprodutivo feminino, caracterizada principalmente pelo crescimento de *Gardnerella vaginalis,* é chamada de *vaginose* e não de *vaginite?* **26-6**

Doenças virais do sistema reprodutivo

OBJETIVO DO APRENDIZADO

26-7 Discutir a epidemiologia do herpes genital e das verrugas genitais.

As doenças virais do trato reprodutivo são de difícil tratamento e, assim, representam um problema crescente de saúde.

Herpes genital

Uma IST muito divulgada é o **herpes genital**, causado pelo *vírus herpes simples tipo 2* (HSV-2, de *herpes simplex virus type 2*). (O vírus herpes simples ocorre como tipo 1 ou tipo 2.) O vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) é o principal responsável pelo herpes labial, ou febre bolhosa (ver p. 593), mas também pode causar herpes genital. Os nomes oficiais são herpes-vírus humano 1 e 2.

Nos Estados Unidos, 1 em cada 4 pessoas com idade superior a 30 anos está infectada pelo HSV-2 – e a maioria não sabe que está infectada (**Figura 26.13**). Tem havido um aumento significativo na ocorrência de infecções genitais por HSV-1, normalmente adquiridas por contato orogenital, e essa condição constitui agora cerca de metade dos casos de herpes genital nos Estados Unidos.

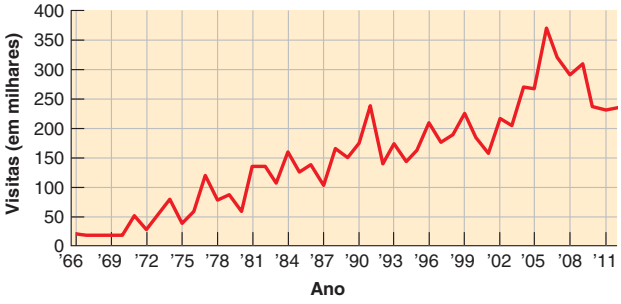


Figura 26.13 Herpes genital: visitas iniciais a consultórios clínicos nos Estados Unidos, de 1996 a 2012.

Fonte: CDC, 2013.

P Quais são as possíveis causas para as mudanças na incidência de uma doença, como as mostradas neste gráfico?

As lesões de herpes genital aparecem após um período de incubação de até uma semana e causam uma sensação de queimação. A seguir, aparecem as vesículas (**Figura 26.14**). Tanto em homens quanto em mulheres, a micção pode ser dolorosa e o ato de caminhar é muito desconfortável; até mesmo as roupas irritam os pacientes. Normalmente, as vesículas cicatrizam em algumas semanas.

As vesículas contêm fluidos infecciosos, mas muitas vezes a doença é transmissível quando não há sintoma ou lesão aparente. O sêmen pode conter o vírus. Os preservativos podem não fornecer proteção, pois as vesículas nas mulheres normalmente estão na genitália externa (raramente no colo do útero ou no interior da vagina), e as vesículas nos homens podem estar na base do pênis.

Uma das características mais perturbadoras do herpes genital é a possibilidade de recorrência. Há um fundo de verdade no provérbio médico que diz: "Ao contrário do amor, o herpes é para sempre". Como em outras infecções herpéticas, como o herpes labial ou o herpes zóster, o vírus entra em estado latente nas células nervosas. Algumas pessoas têm muitas

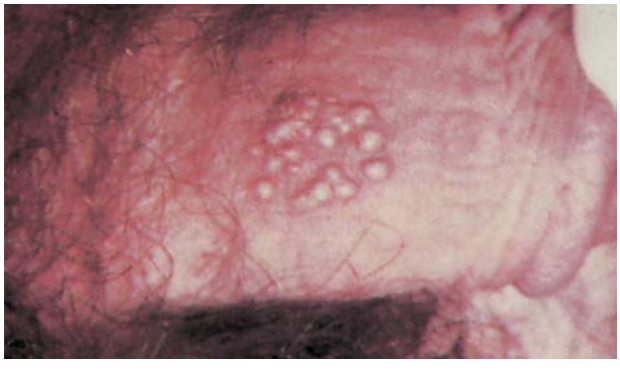


Figura 26.14 Vesículas de herpes genital no pênis.

P Qual micróbio causa o herpes genital?

recorrências por ano; para outras, a recorrência é um evento raro. Os homens parecem ter mais recorrências que as mulheres. A reativação parece ser desencadeada por vários fatores, incluindo menstruação, estresse emocional ou doença (principalmente se acompanhada de febre, um fator que também está envolvido no aparecimento do herpes labial) e talvez mesmo o ato de coçar/arranhar a área afetada. Cerca de 90% dos pacientes com HSV-2 e cerca de 50% daqueles com HSV-1 terão recorrência. A taxa de recorrência diminui com o tempo, independentemente do tratamento.

O diagnóstico de herpes genital pode ser feito pelo isolamento do vírus a partir das vesículas; entretanto, o teste de PCR dessas amostras tem se comprovado o mais sensível e potencialmente mais rápido. Se não há lesões para serem amostradas, uma testagem sorológica pode identificar infecções por HSV ou confirmar o diagnóstico clínico com base nos sintomas.

Não há cura para o herpes genital, embora as pesquisas sobre a prevenção e o tratamento sejam intensivas. As discussões sobre quimioterapia utilizam termos como *supressão* ou *controle*, em vez de *cura*. Atualmente, os fármacos antivirais aciclovir, fanciclovir e valaciclovir são recomendados para o tratamento. Eles são razoavelmente efetivos em aliviar os sintomas de um primeiro episódio; há certo alívio da dor e cicatrização levemente mais rápida. Se forem tomados por vários meses, esses fármacos diminuem as chances de recorrência durante o tempo de uso.

Herpes neonatal

A *herpes neonatal* é uma consideração séria para as mulheres em idade fértil. O vírus pode atravessar a barreira placentária e afetar o feto, causando aborto espontâneo ou danos fetais graves. Se não tratada, uma taxa de sobrevivência de apenas cerca de 40% pode ser esperada, e até mesmo os sobreviventes tratados apresentarão uma deficiência considerável. Infecções herpéticas do recém-nascido parecem ter consequências mais sérias quando a mãe adquire a infecção inicial por herpes durante a gestação. Se os testes mostram uma mulher grávida que não apresenta anticorpos contra o vírus herpes, ela necessita de um aconselhamento especial, a fim de evitar uma infecção inicial. A exposição ao herpes recorrente ou assintomático é muito menos suscetível de causar danos ao feto, provavelmente devido aos anticorpos maternos protetores.

A maioria das infecções dos recém-nascidos ocorre devido à exposição ao HSV durante o parto. Infecções pelo HSV-2 tendem a ser mais graves do que as infecções pelo HSV-1. Se úlceras genitais, que podem ser causadas por uma infecção herpética, estiverem presentes no momento do parto, uma amostra pode ser coletada, e os isolados podem ser testados para determinar se a infecção é provocada pelo HSV-1 ou pelo HSV-2. Se a cultura for negativa, mas ainda se suspeita de uma infecção herpética, um teste de PCR para a detecção do DNA viral pode ser realizado. É muito comum que mulheres grávidas eliminem o HSV-2 mesmo não apresentando nenhuma evidência de uma infecção. Mesmo assim, menos de 1% dos recém-nascidos desenvolve herpes neonatal, o que provavelmente também é devido aos anticorpos protetores.

Alguns recém-nascidos apresentam infecções que são restritas à pele, às membranas mucosas e aos olhos. Com o tratamento apropriado, a resolução desses casos é geralmente boa. No entanto, cerca de 30% dos casos são associados a danos no sistema nervoso central que podem incluir atrasos no desenvolvimento, cegueira, perda de audição ou epilepsia. Infecções virais disseminadas podem resultar na morte do recém-nascido.

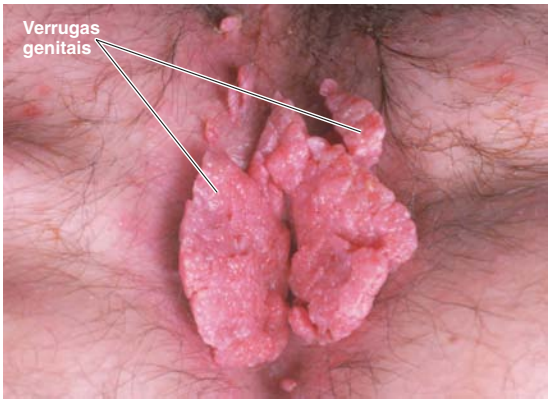


Figura 26.15 **Verrugas genitais na vulva.**

P Qual é a relação entre verrugas genitais e câncer do colo do útero?

A cultura e a identificação do vírus podem levar alguns dias, porém testes de anticorpos fluorescentes podem detectar rapidamente proteínas virais, ou, nos casos dos testes de PCR, podem detectar a presença do DNA viral. O tratamento geralmente envolve a administração intravenosa de aciclovir. Não existe vacina disponível atualmente.

Verrugas genitais

As verrugas são uma doença infecciosa causada por vírus conhecidos como papilomavírus. (Ver, no Capítulo 21, verrugas mais conhecidas, associadas à pele.) Muitos papilomavírus têm predileção pelo crescimento não na pele, mas sim nas membranas mucosas que revestem órgãos, como trato respiratório, boca, ânus e genitália. Estas **verrugas genitais** (ou condiloma acuminado) são normalmente transmissíveis sexualmente e são um problema crescente. Aproximadamente 1 milhão de novos casos são estimados nos Estados Unidos a cada ano; testes recentes demonstraram que mais de um quarto das mulheres nos Estados Unidos, com idades entre 14 a 59 anos, foram infectadas. Em todo o mundo, as verrugas genitais podem ser a IST mais comum.

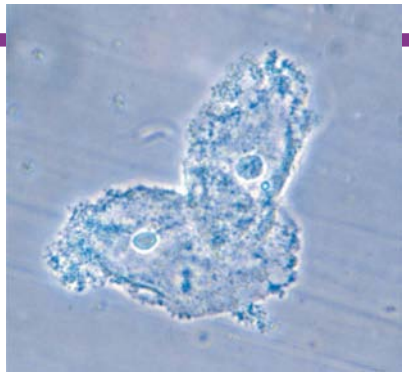
Existem mais de 60 tipos de papilomavírus humano (HPV, de *human papillomaviruses*), e determinados sorotipos tendem a estar associados a certos tipos de verrugas genitais. Por exemplo, algumas verrugas genitais são extremamente grandes, semelhantes a uma couve-flor com múltiplas projeções digitiformes, ao passo que outras são relativamente lisas ou planas (**Figura 26.15**).

As lesões penianas são frequentemente planas e consideravelmente inaparentes, importante fator na transmissão do homem para a mulher. O período de incubação normalmente é de poucas semanas a meses. Verrugas genitais visíveis são mais frequentemente causadas pelos sorotipos 6 e 11. Esses sorotipos raramente causam câncer, o que é a maior preocupação dessas

DOENÇAS EM FOCO 26.2

Características dos tipos mais comuns de vaginites e vaginoses

Vaginite, ou inflamação da vagina, frequentemente acompanha infecções vaginais. A vaginite pode ser causada por infecções microbianas. A causa da vaginite não pode ser determinada com base nos sintomas ou somente nos exames físicos. Normalmente, o diagnóstico envolve o exame de espécimes do fluido vaginal sob um microscópio (ver fotografia). Utilize a tabela a seguir para identificar a infecção causada pelo organismo na figura.



Células epiteliais de um esfregaço vaginal cobertas por bactérias em forma de bacilo.

Doença	Patógeno	Sintomas				Diagnóstico	Tratamento
		Odor, cor e consistência da descarga	*Quantidade da descarga*	*Aparência da mucosa vaginal*	*pH (o pH normal é 3,8–4,2)*		
Candidíase	Fungo *Candida albicans*	Leveduriforme ou nenhum; branca; coalhada	Variada	Seca, avermelhada	< 4	Exame microscópico	Clotrimazol; fluconazol
Vaginose bacteriana	Bactéria *Gardnerella vaginalis*	De peixe; branco-acinzentada; rala e espumosa	Abundante	Rosada	> 4,5	Presença de células-alvo	Metronidazol
Tricomoníase	Protozoário *Trichomona vaginalis*	Odor desagradável; amarelo-esverdeada; espumosa	Abundante	Edemaciada, avermelhada	5-6	Exame microscópico; sondas de DNA; anticorpos monoclonais	Metronidazol

infecções. Os tipos mais comuns relacionados ao câncer são o 16 e o 18, porém eles têm prevalência relativamente baixa. Mesmo assim, o câncer do colo do útero causado por HPV mata pelo menos 4 mil mulheres anualmente nos Estados Unidos. Os cânceres oral, anal e peniano também são atribuídos a infecções pelo HPV.

Duas vacinas (Gardasil e Cervarix) foram licenciadas por serem efetivas contra os tipos de HPV mais comumente associados ao câncer. As vacinas são recomendadas para adolescentes com idades entre 11 a 12 anos, e são até mesmo obrigatórias em algumas regiões. A resposta imune às vacinas é muito mais efetiva do que aquela resultante de uma infecção natural, que é relativamente fraca.

As verrugas podem ser tratadas, mas não curadas (ver discussão na p. 590), mas cerca de 90% dos casos resolve-se espontaneamente dentro de 2 anos. Os métodos disponíveis utilizados para o tratamento de verrugas, como a cirurgia ou crioterapia, não são tão efetivos contra verrugas genitais. Dois géis aplicáveis pelos pacientes, podofilox e imiquimode, frequentemente são utilizados nos tratamentos. O imiquimode (Aldara) estimula a produção de interferon pelo organismo (p. 460), o que parece explicar sua atividade antiviral.

Aids

A **Aids**, ou infecção pelo HIV, é uma doença viral que, frequentemente, é transmissível pelo contato sexual. Entretanto, sua patogenicidade baseia-se no dano ao sistema imune, como foi discutido nas páginas 534 a 544. É importante lembrar que as lesões resultantes de muitas doenças de origem bacteriana e viral facilitam a transmissão do HIV.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O herpes genital e as verrugas genitais são causados por vírus; qual dos vírus oferece maior risco à gestação? **26-7**

Doenças fúngicas do sistema reprodutivo

OBJETIVO DO APRENDIZADO

26-8 Discutir a epidemiologia da candidíase.

A doença fúngica descrita aqui é a bem conhecida *infecção por levedura*, para a qual são anunciados tratamentos sem prescrição.

Candidíase

Infecções vaginais causadas por fungos leveduriformes do gênero *Candida* são responsáveis por milhões de visitas aos consultórios médicos todos os anos. Existe uma estimativa de que metade das mulheres universitárias terá tido pelo menos um episódio diagnosticado por um clínico ao chegar aos 25 anos. Terapias antifúngicas de venda livre para tratar essas infecções estão entre os produtos mais vendidos nos Estados Unidos. *Candida albicans* é a espécie mais comum, causando de 85 a 90% dos casos. As infecções por outras espécies, como *Candida glabrata*, são mais resistentes aos antifúngicos e podem ser crônicas e recorrentes.

C. albicans frequentemente cresce sobre as membranas mucosas da boca, do trato intestinal e do trato urogenital (ver Doenças em foco 26.2; ver também Figura 21.17, p. 597). As infecções normalmente são resultado do supercrescimento de microrganismos oportunistas, quando a competição da microbiota normal é suprimida pelo uso de antibióticos ou outros fatores. *C. albicans* é a causa da **candidíase oral**, ou sapinho (ver Capítulo 21). É também responsável por casos ocasionais de UNG em homens e pela **candidíase vulvovaginal**, a causa mais comum de vaginite. Cerca de 75% de todas as mulheres já vivenciaram pelo menos um episódio.

As lesões da candidíase vulvovaginal lembram as da candidíase oral, porém produzem mais irritação: coceira intensa, uma descarga espessa, coalhada e amarela, com cheiro leveduriforme ou sem odor. *C. albicans*, a espécie de *Candida* responsável pela maioria dos casos, é um patógeno oportunista. As condições predisponentes incluem o uso de contraceptivos orais e a gestação, que causa um aumento do glicogênio na vagina (ver discussão sobre a microbiota vaginal normal, p. 748). Os hormônios são provavelmente um fator; a candidíase é muito menos comum em meninas antes da puberdade ou em mulheres após a menopausa. As infecções por levedura são um sintoma frequente em mulheres que sofrem de diabetes não controlada. Assim, o diabetes e a terapia antibiótica são fatores de predisposição à vaginite por *C. albicans*.

Uma infecção por levedura é diagnosticada pela identificação microscópica do fungo em raspados das lesões e por isolamento do fungo em cultura. O tratamento normalmente consiste em aplicação tópica de fármacos antifúngicos de venda livre, como clotrimazol e miconazol. Um tratamento alternativo consiste em uma única dose de fluconazol via oral ou outro azol antifúngico.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que mudanças na microbiota bacteriana vaginal tendem a favorecer o crescimento da levedura *Candida albicans*? **26-8**

Doenças parasitárias do sistema reprodutivo

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

26-9 Discutir a epidemiologia da tricomoníase.

26-10 Listar as doenças do sistema reprodutivo que podem causar infecções congênitas e neonatais e explicar como essas infecções podem ser prevenidas.

Figura 26.16 ***Trichomonas vaginalis*** **aderidas à superfície de uma célula epitelial em uma preparação de cultura celular.** Os flagelos são claramente visíveis.

Fonte: D. Petrin *et al., "Clinical and Microbiological Aspects of Trichomonas vaginalis." ASM Clinical Microbiology Reviews* 11 (1998): 300-317.

P Existem efeitos nocivos em decorrência da infecção por este protozoário?

A única IST causada por um protozoário afeta principalmente mulheres jovens e com atividade sexual. Talvez seja a IST mais comum – cerca de 8 milhões de casos por ano são reportados nos Estados Unidos – porém não é amplamente conhecida. Sua prevalência em certas clínicas de IST é de 25% ou mais.

Tricomoníase

O protozoário anaeróbio *Trichomonas vaginalis* é frequentemente um habitante normal da vagina em mulheres, e da uretra em muitos homens (**Figura 26.16**). É geralmente transmissível sexualmente. Se a acidez normal da vagina é perturbada, o protozoário pode crescer excessivamente em relação à população microbiana normal da mucosa genital e causar a **tricomoníase**. (Os homens raramente apresentam sintomas em decorrência da presença do protozoário.) A infecção é frequentemente acompanhada por uma coinfecção por gonorreia. O corpo acumula leucócitos no local da infecção em resposta à infecção pelo protozoário. A descarga resultante é abundante, de coloração amarelo-esverdeada, e caracterizada por um odor desagradável. Essa descarga é acompanhada por irritação e coceira. Cerca da metade dos casos, no entanto, é assintomática.

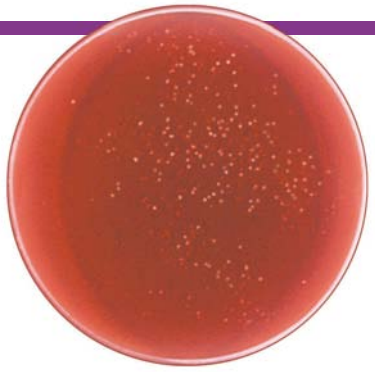
A incidência de tricomoníase é mais alta que a de gonorreia ou clamídia, mas é considerada relativamente benigna e não é uma doença notificável. Sabe-se, no entanto, que ela ocasiona partos prematuros e problemas associados, como baixo peso ao nascimento.

O diagnóstico normalmente é feito pelo exame microscópico e a identificação dos organismos na descarga. Eles também podem ser isolados e cultivados em meios laboratoriais. O patógeno pode ser encontrado no sêmen ou na urina de homens portadores. Novos testes rápidos com o uso de sondas de DNA e anticorpos monoclonais estão disponíveis atualmente. O tra-

DOENÇAS EM FOCO 26.3

Doenças microbianas do sistema reprodutivo

Uma mulher de 26 anos apresenta dor abdominal, dor ao urinar e febre. Culturas cultivadas em ambiente de alta concentração de CO_2 revelaram diplococos gram-negativos. Utilize a tabela para identificar as infecções que poderiam causar esses sintomas.



Diplococos gram-negativos no ágar Thayer-Martin, meio contendo sangue e antibióticos para estimular o crescimento desse patógeno e inibir o crescimento de micróbios indesejados.

Doença	Patógeno	Sintomas	Tratamento
DOENÇAS BACTERIANAS			
Gonorreia	*Neisseria gonorrhoeae*	Homens: dor ao urinar e descarga de pus Mulheres: poucos sintomas, mas possíveis complicações, como a DIP	Cefalosporinas
Uretrite não gonocócica (UNG)	*Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum*	Dor ao urinar e descarga aquosa Em mulheres, possíveis complicações, como a DIP	Doxiciclina, azitromicina
Doença inflamatória pélvica (DIP)	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*	Dor abdominal crônica; possível infertilidade	Doxiciclina e cefoxitina
Sífilis	*Treponema pallidum*	Úlcera no local inicial da infecção, erupções de pele tardias e febre branda; os estágios finais podem apresentar lesões muito graves, dano aos sistemas circulatório e neurológico	Penicilina benzatina
Linfogranuloma venéreo (LGV)	*C. trachomatis*	Linfonodos edemaciados na virilha	Doxiciclina
Cancroide (cancro mole)	*Haemophilus ducreyi*	Úlceras genitais dolorosas; linfonodos edemaciados na virilha	Eritromicina; ceftriaxona
Vaginose bacteriana	Ver Doenças em foco 26.2, página 764		
DOENÇAS VIRAIS			
Herpes genital	Vírus herpes simples tipo 2; HSV tipo 1	Vesículas dolorosas na região genital	Aciclovir
Verrugas genitais	Papilomavírus humano	Verrugas na região genital	Podofilox; imiquimode; vacina preventiva
Aids	Ver Capítulo 19, página 534 a 544		
DOENÇA FÚNGICA			
Candidíase	Ver Doenças em foco 26.2, página 764		
DOENÇA PARASITÁRIA			
Tricomoníase	Ver Doenças em foco 26.2, página 764		

tamento é feito por via oral com metronidazol, administrado a ambos os parceiros sexuais, o que facilmente cura a infecção. As principais doenças microbianas dos sistemas reprodutivo e urinário estão resumidas em Doenças em foco 26.3.

Painel de testes TORCH

Vimos neste capítulo e nos anteriores que várias doenças podem causar defeitos de nascimento em recém-nascidos quando a mãe gestante é infectada. TORCH é um acrônimo para um painel de testes que faz a triagem para a presença de anticorpos contra essas infecções em mulheres grávidas. A confirmação pode requerer testes adicionais. O painel é composto dos seguintes: **t**oxoplasmose; **o**utros (como sífilis, hepatite B, enterovírus, vírus Epstein-Bar, vírus varicela-zóster); **r**ubéola; **c**itomegalovírus; vírus **h**erpes simples).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Quais são os sintomas da presença de *Trichomonas vaginalis* no sistema reprodutivo masculino **26-9**
- Qual é o objetivo do painel de testes TORCH? **26-10**

Resumo para estudo

Introdução (p. 746)

1. O sistema urinário regula a composição química e o volume do sangue e excreta água e resíduos nitrogenados.
2. O sistema reprodutivo produz gametas para a reprodução e, na mulher, fornece suporte para o desenvolvimento do embrião.
3. Doenças microbianas desses sistemas podem resultar em infecção de uma fonte externa ou infecções oportunistas por membros da microbiota normal.

Estrutura e função do sistema urinário (p. 747)

1. A urina é transportada dos rins à bexiga pelos ureteres e é eliminada pela uretra.
2. As válvulas impedem o fluxo reverso da urina para a bexiga e os rins.
3. A ação da descarga de urina e a urina normal em si têm alguma atividade antimicrobiana.

Estrutura e função dos sistemas reprodutivos (pp. 747-748)

1. O sistema reprodutivo feminino consiste em dois ovários, duas tubas uterinas, o útero, o colo do útero, a vagina e as genitálias externas.
2. O sistema reprodutivo masculino consiste em dois testículos, ductos, glândulas acessórias e pênis; o fluido seminal é liberado do corpo masculino pela uretra.

Microbiota normal dos sistemas urinário e reprodutivo (p. 748)

1. A bexiga e o trato urinário superior são estéreis sob condições normais.
2. Os *Lactobacillus* dominam a microbiota vaginal durante os anos reprodutivos.
3. A uretra masculina normalmente é estéril.

Doenças do sistema urinário (pp. 749-751)

Doenças bacterianas do sistema urinário (pp. 749-751)

1. Uretrite, cistite e ureterite são inflamações dos tecidos do trato urinário inferior.
2. A pielonefrite pode resultar de infecções do trato urinário inferior ou de infecções bacterianas sistêmicas.
3. Bactérias gram-negativas oportunistas do intestino frequentemente causam infecções do trato urinário.
4. Infecções adquiridas em Hospitais (IAH) após cateterizações ocorrem no sistema urinário. *E. coli* causa mais da metade dessas infecções.
5. O tratamento das infecções do trato urinário depende do isolamento e da verificação da suscetibilidade a antibióticos dos agentes causadores.

Cistite (p. 749)

6. A inflamação da bexiga, ou cistite, é comum em mulheres.
7. Os microrganismos na abertura da uretra e ao longo do seu comprimento, a higiene pessoal inadequada e o intercurso sexual contribuem para a alta incidência de cistite em mulheres.
8. As etiologias mais comuns das cistites são *E. coli* e *Staphylococcus saprophyticus.*

Pielonefrite (p. 749)

9. A inflamação dos rins, ou pielonefrite, normalmente é uma complicação das infecções do trato urinário inferior.
10. Cerca de 75% dos casos de pielonefrite são causados por *E. coli.*

Leptospirose (pp. 749-751)

11. A espiroqueta *Leptospira interrogans* é a causa da leptospirose.
12. A doença é transmissível aos seres humanos por água contaminada com urina.
13. A leptospirose é caracterizada por calafrios, febre, dor de cabeça e dores musculares.

Doenças do sistema reprodutivo (pp. 751-762)

Doenças bacterianas do sistema reprodutivo (pp. 751-762)

1. A maioria das doenças do sistema reprodutivo é sexualmente transmissível (DSTs), agora denominadas infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).
2. A maioria das ISTs pode ser prevenida pelo uso de preservativos e tratada com antibióticos.

Gonorreia (pp. 751-755)

3. *Neisseria gonorrhoeae* causa a gonorreia.
4. A gonorreia é a doença notificável mais comum nos Estados Unidos.
5. *N. gonorrhoeae* liga-se às células da mucosa orofaríngea, da genitália, dos olhos e do reto através de suas fímbrias.
6. Os sintomas em homens consistem em dor ao urinar e descarga de pus. O bloqueio da uretra e a esterilidade são complicações dos casos não tratados.
7. As mulheres podem ser assintomáticas, a menos que a infecção se dissemine para o útero e as tubas uterinas (ver doença inflamatória pélvica).
8. Endocardite gonorreica, meningite gonorreica e artrite gonorreica são complicações que afetam ambos os sexos se a infecção gonorreica não for tratada.

9. A oftalmia neonatal é uma infecção ocular adquirida por lactentes durante a passagem pelo canal do parto de uma mãe infectada.
10. A gonorreia é diagnosticada por ELISA ou amplificação do ácido nucleico.

Uretrite não gonocócica (UNG) (pp. 755-757)

11. A maioria dos casos de uretrite não gonocócica (UNG), ou uretrite inespecífica (UI), é causada por *Chlamydia trachomatis*.
12. A infecção por *C. trachomatis* é a mais comum das ISTs.
13. Os sintomas de UNG frequentemente são brandos ou ausentes, embora inflamação da tuba uterina e esterilidade possam ocorrer.
14. A *C. trachomatis* pode ser transmissível aos olhos dos neonatos no momento do parto.
15. O diagnóstico é baseado na detecção de DNA clamidial na urina.
16. Os microrganismos *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis* também causam UNG.

Doença inflamatória pélvica (DIP) (p. 757)

17. A infecção bacteriana extensiva dos órgãos pélvicos femininos, sobretudo do sistema reprodutivo, é chamada de doença inflamatória pélvica (DIP).
18. A DIP é causada por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e outras bactérias. A infecção das tubas uterinas é chamada de salpingite.

Sífilis (pp. 757-760)

19. A sífilis é causada por *Treponema pallidum*, uma espiroqueta que não é cultivada *in vitro*. Culturas laboratoriais são cultivadas em coelhos ou cultura de células.
20. A lesão primária é um pequeno cancro de base endurecida no local da infecção. A bactéria, então, invade o sistema sanguíneo e o sistema linfático, e o cancro cura espontaneamente.
21. O surgimento de uma erupção cutânea e de mucosa amplamente disseminada marca o estágio secundário. As espiroquetas estão presentes nas lesões da erupção.
22. O paciente entra no período latente após as lesões do período secundário cicatrizarem espontaneamente.
23. Pelo menos 10 anos após as lesões secundárias, lesões terciárias, denominadas lesões gomosas, podem surgir em muitos órgãos.
24. A sífilis congênita, resultante do *T. pallidum* cruzar a placenta durante o período latente, pode causar danos neurológicos aos recém-nascidos.
25. O *T. pallidum* é identificável nos fluidos das lesões primárias e secundárias sob microscopia de campo escuro.
26. Muitos testes sorológicos, como VDRL, RPR e FTA-ABS, podem ser utilizados para detectar a presença de anticorpos contra o *T. pallidum* durante qualquer estágio da doença.

Linfogranuloma venéreo (LGV) (pp. 760-761)

27. *C. trachomatis* causa o linfogranuloma venéreo (LGV), que é principalmente uma doença de regiões tropicais e subtropicais.
28. A bactéria é disseminada pelo sistema linfático e causa aumento dos linfonodos, obstrução dos vasos linfáticos e intumescimento das genitálias externas.
29. O diagnóstico normalmente é realizado pela detecção de anticorpos contra *C. trachomatis*.

Cancroide (cancro mole) (p. 761)

30. O cancroide, uma úlcera edemaciada e dolorosa das membranas mucosas da genitália ou da boca, é causado por *Haemophilus ducreyi*.

Vaginose bacteriana (pp. 761-762)

31. A vaginose bacteriana é uma infecção sem inflamação causada por *Gardnerella vaginalis*.
32. O diagnóstico da *G. vaginalis* tem como base aumento do pH vaginal, odor de peixe e presença de células indicadoras.

Doenças virais do sistema reprodutivo (pp. 762-764)

Herpes genital (pp. 762-763)

1. Os vírus herpes simples (HSV-1 e HSV-2) causam herpes genital.
2. Os sintomas da infecção são dor ao urinar, irritação genital e presença de vesículas cheias de fluido.
3. Os vírus podem entrar em um período de latência nas células nervosas. As vesículas reaparecem após um trauma ou alteração hormonal.
4. Herpes neonatal é contraído durante o estágio de desenvolvimento fetal ou durante o nascimento. Ele pode resultar em danos neuronais ou morte do bebê.

Verrugas genitais (pp. 763-764)

5. Os papilomavírus humanos causam as verrugas.
6. Alguns papilomavírus humanos que causam verrugas genitais também ocasionam câncer cervical.

Aids (p. 764)

7. A Aids é uma doença sexualmente transmissível do sistema imune (ver Capítulo 19, pp. 534-544).

Doença fúngica do sistema reprodutivo (pp. 764-765)

Candidíase (p. 765)

1. *Candida albicans* causa UNG em homens e candidíase vulvovaginal ou infecção leveduriforme em mulheres.
2. Candidíase vulvovaginal é caracterizada por lesões que produzem coceira e irritação.
3. Fatores predisponentes incluem gestação, diabetes e quimioterapia antibacteriana de amplo espectro.
4. O diagnóstico tem como base a observação do fungo e seu isolamento das lesões.

Doença parasitária do sistema reprodutivo (pp. 765-767)

Tricomoníase (p. 765)

1. *Trichomonas vaginalis* causa tricomoníase quando o pH da vagina aumenta.
2. O diagnóstico tem como base a observação do protozoário nas descargas purulentas do local da infecção.

Painel de testes TORCH (pp. 765-767)

3. Os anticorpos contra doenças específicas que podem infectar um feto são detectados pelos testes TORCH.

Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. DESENHE Trace o caminho feito pela *E. coli* para causar cistite. Faça o mesmo para a pielonefrite. Trace o caminho feito pela *Neisseria gonorrhoeae* para causar DIP.

2. Como as infecções do trato urinário são transmissíveis?
3. Explique por que a *E. coli* frequentemente está implicada na cistite em mulheres. Liste alguns fatores predisponentes para a cistite.
4. Cite um organismo que causa pielonefrite. Quais são as portas de entrada para os microrganismos que causam a pielonefrite?
5. Complete a tabela a seguir:

Doença	Agente causador	Sintomas	Métodos de diagnóstico	Tratamento
Vaginose bacteriana				
Gonorreia				
Sífilis				
DIP				
UNG				
LGV				
Cancroide				

6. Descreva os sintomas do herpes genital. Qual é o agente causador? Quando essa infecção tem menor probabilidade de ser transmissível?
7. Cite um fungo e um protozoário que podem causar infecção do sistema reprodutivo. Que sintomas poderiam levá-lo a suspeitar dessas infecções?
8. Liste as infecções genitais que causam infecções neonatais e congênitas. Como a transmissão ao feto ou neonato pode ser prevenida?
9. NOMEIE Os corpos reticulares intracelulares desta bactéria gram-negativa convertem-se a corpos elementares que podem infectar uma nova célula hospedeira.

Múltipla escolha

1. Qual dos seguintes normalmente é transmissível por água contaminada?
   a. *Chlamydia.*
   b. Leptospirose.
   c. Sífilis.
   d. Tricomoníase.
   e. Nenhuma das alternativas.

Use as seguintes opções para responder às questões 2 a 5:
   a. *Candida.*
   b. *Chlamydia.*
   c. *Gardnerella.*
   d. *Neisseria.*
   e. *Trichomonas.*

2. O exame microscópico do esfregaço vaginal mostra eucariotos flagelados.
3. O exame microscópico do esfregaço vaginal mostra células eucarióticas ovoides.
4. O exame microscópico do esfregaço vaginal mostra células epiteliais cobertas com bactérias.
5. O exame microscópico do esfregaço vaginal mostra cocos gram-negativos nos fagócitos.

Utilize as seguintes alternativas para responder às questões 6 a 8:
   a. candidíase.
   b. vaginose bacteriana.
   c. herpes genital.
   d. linfogranuloma venéreo.
   e. tricomoníase.

6. Difícil de tratar com quimioterapia.
7. Vesículas cheias de fluido.
8. Descarga vaginal espumante, com odor de peixe.

Utilize as seguintes opções para responder às questões 9 e 10:
   a. *Chlamydia trachomatis.*
   b. *Escherichia coli.*
   c. *Mycobacterium hominis.*
   d. *Staphylococcus saprophyticus.*

9. A causa mais comum de cistite.
10. Nos casos de UNG, o diagnóstico é feito utilizando PCR para detectar o DNA microbiano.

Análise

1. Uma doença cutânea tropical, chamada de bouba, é transmissível por contato direto. O agente causador, o *Treponema pallidum pertenue*, é indistinguível do *T. pallidum*. A sífilis, epidêmica na Europa, coincidiu com o retorno de Colombo do Novo Mundo. Como o *T. pallidum pertenue* poderia ter evoluído para *T. pallidum* no clima temperado da Europa?
2. Por que o uso frequente de ducha pode ser um fator predisponente para vaginose bacteriana, candidíase vulvovaginal ou tricomoníase?

3. A *Neisseria* é cultivada em meio Thayer-Martin, que é composto de ágar-chocolate e nistadina, incubados em um ambiente de CO_2 a 5%. Como esse meio é seletivo para a *Neisseria*?
4. A lista a seguir é uma chave para os microrganismos selecionados que causam infecção urogenital. Complete-a listando os gêneros discutidos neste capítulo nos espaços em branco que correspondem a suas respectivas características.

Bactérias gram-negativas
- Espiroquetas
  - Aeróbias: a. _____
  - Anaeróbias: b. _____
- Cocos
  - Oxidase-positivos: c. _____
- Bacilos, não móveis
  - Requerem fator X: d. _____
  - Parede gram-positiva: e. _____
- Parasito intracelular obrigatório: f. _____
- Ausência de parede celular
  - Urease-positivo: g. _____
  - Urease-negativo: h. _____
- Fungo
  - Pseudo-hifas: i. _____
- Protozoários
  - Flagelos: j. _____
- Nenhum organismo observado/cultivado a partir de amostras do paciente: k. _____

Aplicações clínicas e avaliação

1. Uma mulher de 19 anos, previamente saudável, foi admitida em um hospital após 2 dias de náusea, vômito, cefaleia e rigidez do pescoço. O líquido cerebrospinal e a cultura cervical mostraram diplococos gram-negativos em leucócitos; uma cultura de sangue foi negativa. Qual doença ela apresentava? Como provavelmente foi adquirida?
2. Uma mulher de 28 anos foi admitida em um hospital de Wisconsin com histórico de 1 semana de artrite do joelho esquerdo. Quatro dias mais tarde, um homem de 32 anos foi examinado com uma história de 2 semanas de uretrite, edema e dor no pulso esquerdo. Uma mulher de 20 anos examinada em um hospital da Filadélfia apresentou dor no joelho direito, no tornozelo esquerdo e no pulso esquerdo por 3 dias. Os patógenos cultivados do líquido sinovial ou da cultura uretral eram diplococos gram-negativos que requeriam prolina para crescer. Os testes de suscetibilidade a antibióticos apresentaram os seguintes resultados:

Antibiótico	MIC Testado (μg/mL)	CIM suscetível (μg/mL)
Cefoxitina	0,5	≤ 2
Penicilina	8	≤ 0,06
Espectinomicina	64	≤ 32
Tetraciclina	4	≤ 0,25

Qual o patógeno, e como essa doença é transmissível? Quais antibióticos deveriam ser usados no tratamento? Qual a evidência de que esses casos estão relacionados?

3. Utilizando as seguintes informações, determine qual é a doença e como a doença do lactante poderia ter sido prevenida:

11 de maio:	Uma mulher de 23 anos realiza seu primeiro exame pré-natal. Ela está com 4 meses e meio de gestação. O resultado de seu VDRL é negativo.
6 de junho:	A mulher faz nova visita à médica reclamando de uma lesão labial de poucos dias de duração. Uma biópsia é negativa para qualquer malignidade, e o resultado dos testes para herpes é negativo.
1° de julho:	A mulher retorna a sua médica porque a lesão labial continua a causar algum desconforto.
15 de setembro:	O pai do bebê tem múltiplas lesões penianas e erupções generalizadas.
25 de setembro:	A mulher dá à luz ao seu bebê. O resultado de seu RPR é 32, e o do bebê é 128.
1º de outubro:	A mulher leva seu bebê ao pediatra porque ele está letárgico. O pediatra diz para não se preocupar, pois o bebê está saudável.
2 de outubro:	O pai do bebê tem erupções cutâneas persistentes no corpo e também apresenta erupções palmares e plantares.
8 de novembro:	O bebê fica doente, de forma aguda, e é hospitalizado com pneumonia. O clínico que o admitiu encontra sinais de osteocondrite.

Na clínica

Como enfermeira(o) de saúde ambiental, você está pesquisando maneiras de reduzir os níveis de óxido nitroso (N_2O) na atmosfera. O aquecimento global é um problema de saúde pública, e o N_2O é um gás estufa que pode absorver 300 vezes mais energia solar do que o dióxido de carbono. Você sabe que os fertilizantes à base de nitrato são essenciais para as colheitas, mas que as emissões de N_2O estão associadas aos níveis de nitrito no solo. Em seus experimentos, um fertilizante com inibidores microbianos foi associado a níveis de N_2O mais baixos do que aquele apresentado por um fertilizante sem inibidores.

Dica: leia sobre o ciclo do nitrogênio nas páginas 774 a 776.

27

Microbiologia ambiental

Nos capítulos anteriores, o foco foi principalmente a capacidade dos microrganismos para causar doenças. Os microbiologistas de saúde ambiental testam a água para consumo habitualmente para garantir que ela se encontre livre de patógenos. Um desses patógenos, *Vibrio cholerae,* mostrado na fotografia, é o assunto do Caso clínico deste capítulo. Você também aprenderá sobre muitas das funções positivas que os micróbios desempenham no meio ambiente. Bactérias e outros microrganismos são, de fato, essenciais à manutenção da vida na Terra.

Os microrganismos, principalmente aqueles que pertencem aos Domínios Bacteria e Archaea, vivem nos mais variados hábitats da Terra. Eles são encontrados em fontes de água fervente, e mais de 5 mil bactérias foram isoladas de cada milímetro de neve no polo Sul. Microrganismos foram coletados de minúsculas aberturas em rochas a um quilômetro ou mais abaixo da superfície do planeta. Explorações nas profundezas do oceano revelaram um grande número de microrganismos que vivem na eterna escuridão e sujeitos a pressões incríveis. Os microrganismos também são encontrados em riachos formados nas montanhas pelo derretimento da neve e em águas quase saturadas de sal, como aquelas do Mar Morto.

Vibrio cholerae

Diversidade microbiana e hábitats

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **27-1** Definir *extremófilo* e identificar dois hábitats "extremos".
- **27-2** Definir *simbiose*.
- **27-3** Definir *micorriza,* diferenciar endomicorriza de ectomicorriza e citar um exemplo de cada.

A diversidade de populações microbianas indica que elas tiram proveito de qualquer nicho encontrado em seu ambiente. Diferentes quantidades de oxigênio, luz ou nutrientes podem existir em poucos milímetros de solo. À medida que uma população de organismos aeróbios utiliza todo o oxigênio disponível, os anaeróbios são capazes de se desenvolver. Se o solo é perturbado por aragem, minhocas ou outras atividades, os aeróbios terão novamente capacidade de crescer, repetindo essa sucessão.

ASM: os microrganismos e seu ambiente interagem entre si e modificam uns aos outros.

Os micróbios que vivem em condições extremas de temperatura, acidez, alcalinidade ou salinidade são chamados de **extremófilos**. Muitos são membros de Archaea. As enzimas (**extremozimas**) que tornam o crescimento possível sob essas condições têm sido de grande interesse para as indústrias, uma vez que podem tolerar extremos de temperatura, salinidade e pH que poderiam inativar outras enzimas.

Os microrganismos vivem em um ambiente extremamente competitivo e devem explorar todas as vantagens que puderem. Eles precisam metabolizar nutrientes comuns mais rapidamente ou utilizar nutrientes que os microrganismos competidores não possam metabolizar. Alguns, como a bactéria do ácido láctico, que é muito útil na produção de laticínios, são capazes de tornar o nicho ambiental inóspito para os organismos competidores. As bactérias do ácido láctico são incapazes de utilizar o oxigênio como aceptor de elétrons e somente podem fermentar açúcares até ácido láctico, deixando a maior parte da energia sem utilização. Entretanto, a acidez inibe o crescimento dos microrganismos mais eficientes e competidores.

Simbiose

Simbiose é a íntima associação entre dois organismos distintos que é benéfica para um ou ambos os envolvidos (lembre-se do Capítulo 14). Economicamente, o exemplo mais importante da simbiose animal-microrganismo é a dos ruminantes, animais que têm um órgão digestório, denominado *rúmen*. Ruminantes, como bovinos e ovinos, pastam plantas ricas em celulose. As bactérias no rúmen fermentam a celulose em compostos, que são absorvidos pelo sangue do animal, para serem utilizados posteriormente como fonte de carbono e energia. Os protozoários do rúmen mantêm a população bacteriana sob controle, alimentando-se dela.

Outro exemplo importante de simbiose é a relação entre raízes de plantas e determinados fungos, chamada de **micorriza**, ou simbiontes micorrízicos. Existem dois tipos principais desses fungos: as *endomicorrizas*, também conhecidas como *micorrizas arbusculares*; e as *ectomicorrizas*. Os dois tipos funcionam como

(a) A infecção micorrízica influencia o crescimento de muitas plantas. A muda de pinheiro à esquerda foi inoculada com micorrizas; a muda à direita não foi.

(b) Trufas. Uma ectomicorriza, geralmente de carvalhos.

Figura 27.1 As micorrizas e seu considerável valor comercial.

P Por que as micorrizas são importantes para a absorção de fósforo?

os pelos radiculares nas plantas; isto é, ampliam a área de superfície pela qual a planta consegue absorver nutrientes, sobretudo o fósforo, que não é muito móvel no solo.

Muitas gramíneas e outras plantas são surpreendentemente dependentes desses fungos para um crescimento adequado, e sua presença é quase universal no reino das plantas. Os gerentes de fazendas de pinheiro comercial, por exemplo, devem se certificar de que as mudas sejam inoculadas com solo contendo micorrizas efetivas (**Figura 27.1a**).

As trufas, conhecidas como iguarias alimentares, são ectomicorrizas, geralmente oriundas de carvalhos (Figura 27.1b). Os biólogos as consideram um "cogumelo subterrâneo" – cogumelos que desenvolveram um método diferente, não aéreo, de distribuir seus esporos. Essa distribuição depende da capacidade da trufa de atrair a atenção de animais que as consumirão e, então, depositarão os esporos não digeridos em novos locais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Identifique dois hábitats para os organismos extremófilos **27-1**
- Qual é a definição de *simbiose?* **27-2**
- A trufa é uma endomicorriza ou uma ectomicorriza? **27-3**

Microbiologia do solo e ciclos biogeoquímicos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **27-4** Definir *ciclo biogeoquímico*.
- **27-5** Esquematizar o ciclo do carbono e explicar os papéis dos microrganismos neste ciclo.
- **27-6** Esquematizar o ciclo do nitrogênio e explicar os papéis dos microrganismos neste ciclo.

27-7 Definir *amonificação, nitrificação, desnitrificação* e *fixação de nitrogênio*.

27-8 Esquematizar o ciclo do enxofre e explicar os papéis dos microrganismos neste ciclo.

27-9 Descrever como uma comunidade ecológica pode existir na ausência de luz.

27-10 Comparar e diferenciar o ciclo do carbono e o ciclo do fósforo.

27-11 Citar dois exemplos da utilização de bactérias na remoção de poluentes.

27-12 Definir *biorremediação*.

Bilhões de organismos, incluindo os micróbios, bem como insetos e minhocas relativamente grandes, formam uma vibrante comunidade viva no solo. Um solo típico tem milhões de bactérias em cada grama. Um grama de solo pode parecer uma amostra pequena, mas pode fornecer estatísticas surpreendentes. Estima-se que essa amostra teria 20 mil metros quadrados de área de superfície. Os números bacterianos nessa amostra seriam de cerca de 1 bilhão (embora apenas cerca de 1% possa ser cultivada), e ela pode conter mais de um quilômetro de hifas fúngicas. Mesmo assim, somente uma minúscula fração da área de superfície disponível nesse grama de solo é colonizada por microrganismos. A população microbiana do solo é maior a poucos centímetros do topo e diminui rapidamente com a profundidade. As bactérias são os organismos mais numerosos no solo. Embora os actinomicetos sejam bactérias, geralmente são considerados separadamente.

Populações de bactérias do solo geralmente são estimadas utilizando-se contagem em placas em meio nutriente, e os números reais são provavelmente subestimados por esse método. Nenhum meio nutriente simples ou condição de crescimento pode satisfazer todos os requisitos nutricionais e outras condições dos microrganismos do solo.

Podemos pensar no solo como um "fogo biológico". Uma folha caindo de uma árvore é consumida por esse "fogo", à medida que os microrganismos do solo metabolizam a matéria orgânica dessas folhas. Elementos da folha entram nos **ciclos biogeoquímicos** do carbono, do nitrogênio e do enxofre, que serão discutidos neste capítulo. Nos ciclos biogeoquímicos, os elementos são oxidados e reduzidos por microrganismos para satisfazer as suas necessidades metabólicas. (Ver discussão sobre oxidação-redução, no Capítulo 5, pp. 117-118.) Sem os ciclos biogeoquímicos, a vida na Terra deixaria de existir.

Ciclo do carbono

O principal ciclo biogeoquímico é o **ciclo do carbono** (**Figura 27.2**). Todos os organismos, incluindo plantas, microrganismos e animais, contêm grandes quantidades de carbono na forma de compostos orgânicos, como celulose, amidos, gorduras e proteínas. Focaremos a atenção no modo como esses compostos orgânicos são formados.

Lembre-se, do Capítulo 5, que os autotróficos realizam um papel essencial para a vida na Terra pela redução do dióxido de carbono para formar matéria orgânica. Quando você olha para uma árvore, pode pensar que a sua massa é oriunda do solo onde ela cresce. Na verdade, a sua grande massa de celulose é derivada do dióxido de carbono presente na atmosfera (0,03% do total). Esse é o resultado da fotossíntese, a primeira etapa do ciclo do carbono, na qual fotoautotróficos *fixam* (incorporam) o dióxido de carbono em matéria orgânica utilizando a energia da luz solar.

Na próxima etapa do ciclo, quimio-heterotróficos como animais e protozoários, alimentam-se de autotróficos e, podem, por sua vez, ser consumidos por outros animais. Desse modo, à medida que os componentes orgânicos dos autotróficos são digeridos e ressintetizados, os átomos de carbono do dióxido de carbono são transferidos de organismo para organismo na cadeia alimentar.

Quimio-heterotróficos, incluindo os animais, utilizam algumas moléculas orgânicas para satisfazer suas necessidades de energia. Quando essa energia é liberada através da respiração, o dióxido de carbono logo se torna disponível para iniciar novamente o ciclo. A maior parte do carbono permanece no interior dos organismos até que seja excretada como resíduos ou liberada pela morte. Quando plantas e animais morrem, esses compostos orgânicos são decompostos por bactérias e fungos. Durante a decomposição, os compostos orgânicos são oxidados, e o CO_2 é devolvido ao ciclo.

O carbono é armazenado em rochas, como o calcário ($CaCO_3$), e encontra-se dissolvido como íons carbonato (CO_3^{2-}) nos oceanos. Existem muitos depósitos de matéria orgânica fóssil na forma de combustível fóssil, como o carvão e o petróleo. A queima desses combustíveis fósseis libera CO_2, aumentando a quantidade de CO_2 na atmosfera. Talvez esse aumento do dióxido de carbono atmosférico esteja causando o **aquecimento global** da Terra.

Um aspecto interessante do ciclo do carbono é o gás metano (CH_4). Estima-se que sedimentos do fundo oceânico contenham 10 trilhões de toneladas de metano, cerca de duas vezes mais a quantia de depósitos de combustíveis fósseis da Terra, como o carvão e o petróleo. Além disso, as bactérias metanogênicas localizadas nas profundezas oceânicas estão constantemente produzindo mais metano (ver p. 780). O metano é muito mais potente como gás de efeito estufa que o dióxido de carbono, e o

Caso clínico: água limpa – uma questão de vida ou morte

Há dois dias, Charity, jornalista de 48 anos, de Miami, retornou aos Estados Unidos de uma viagem de 6 semanas a vários países para escrever uma reportagem sobre o progresso de recuperação após grandes terremotos. Ao chegar em casa, ela apresentou diarreia que piorou ao longo do dia. Após o segundo dia de diarreia severa e do início de uma dor na perna, Charity busca atendimento no ambulatório de uma unidade de saúde local. Ela não relata vômito ou febre, mas apresenta fezes líquidas 10 vezes ao dia, sem sangue ou muco visível.

De qual tratamento imediato Charity precisa? Leia mais para descobrir.

773 781 783 787 789 790

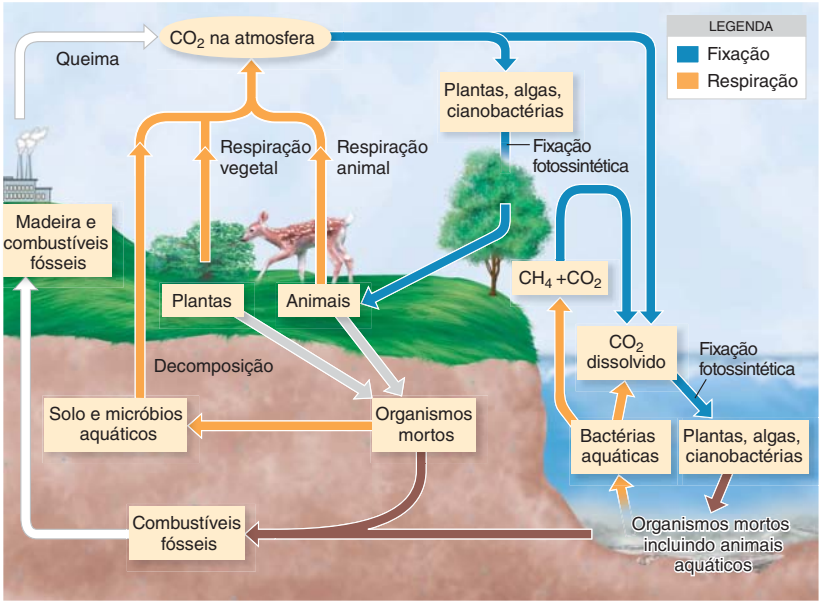


Figura 27.2 O ciclo do carbono. Em uma escala global, o retorno do CO_2 à atmosfera pela respiração equilibra sua remoção pela fixação. No entanto, a queima de madeira e combustíveis fósseis adiciona mais CO_2 à atmosfera. A destruição de florestas e pântanos remove os organismos fixadores de CO_2; consequentemente, a quantidade de CO_2 atmosférico está aumentando gradativamente.

P Como o acúmulo de dióxido de carbono na atmosfera afeta o clima da Terra?

ambiente da Terra seria perigosamente alterado se todo esse gás escapasse para a atmosfera.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual ciclo biogeoquímico é muito divulgado por estar contribuindo com o aquecimento global? **27-4**
- Qual é a principal fonte de carbono na massa formadora de celulose de uma floresta? **27-5**

Ciclo do nitrogênio

O **ciclo do nitrogênio** é mostrado na **Figura 27.3.** Todos os organismos necessitam de nitrogênio para sintetizar proteínas, ácidos nucleicos e outros compostos nitrogenados. O nitrogênio molecular (N_2) compõe cerca de 80% da atmosfera da Terra. Para a assimilação e a utilização do nitrogênio pelas plantas, ele deve ser fixado, isto é, absorvido e combinado em compostos orgânicos. As atividades de microrganismos específicos são importantes para a conversão do nitrogênio em formas aproveitáveis.

Amonificação

Quase todo o nitrogênio do solo está incorporado em moléculas orgânicas, principalmente nas proteínas. Quando um organismo morre, o processo de decomposição microbiana resulta na quebra hidrolítica de proteínas em aminoácidos. Em um processo, chamado de **desaminação**, os grupos amina dos aminoácidos são removidos e convertidos em amônia (NH_3). Essa liberação de amônia é chamada de **amonificação** (ver Figura 27.3). A amonificação, realizada por diversas bactérias e fungos, pode ser representada da seguinte forma:

$$\text{Proteínas que constituem células mortas e produtos residuais} \xrightarrow{\text{Decomposição microbiana}} \text{Aminoácidos}$$

$$\text{Aminoácidos} \xrightarrow{\text{Decomposição microbiana}} \text{Amônia } (NH_3)$$

O crescimento microbiano libera enzimas proteolíticas extracelulares que decompõem as proteínas. Os aminoácidos resultantes são transportados para o interior das células microbianas, onde a amonificação ocorre. O destino da amônia produzida por amonificação depende das condições do solo (ver discussão sobre desnitrificação a seguir). Como a amônia é um gás, ela desaparece rapidamente do solo seco, mas em solo úmido torna-se solúvel em água, e íons amônio (NH_4^+) são formados:

$$NH_3 + H_2O \longrightarrow NH_4^+OH \longrightarrow NH_4^+OH^-$$

Os íons amônio dessa sequência de reações são utilizados por bactérias e plantas para a síntese de aminoácidos.

Nitrificação

A próxima sequência de reações no ciclo do nitrogênio envolve a oxidação do nitrogênio em íon amônio produzindo nitrato, um processo chamado de **nitrificação**. No solo vivem bactérias autotróficas nitrificantes, como as dos gêneros *Nitrosomonas* e *Nitrobacter*. Esses microrganismos obtêm energia pela oxidação da amônia ou do nitrito. No primeiro estágio, *Nitrosomonas* oxida a amônia em nitrito:

$$\underset{\text{Íon amônio}}{NH_4^+} \xrightarrow{\textit{Nitrosomonas}} \underset{\text{Íon nitrato}}{NO_2^-}$$

No segundo estágio, organismos como *Nitrobacter* oxidam nitritos em nitratos:

$$\underset{\text{Íon nitrito}}{NO_2^-} \xrightarrow{\textit{Nitrobacter}} \underset{\text{Íon nitrato}}{NO_3^-}$$

As plantas tendem a utilizar o nitrato como fonte de nitrogênio para a síntese de proteínas, uma vez que o nitrato apresenta alta mobilidade no solo e, assim, é mais provável de encontrar uma raiz de planta do que o amônio. Os íons amônio seriam realmente uma fonte mais eficiente de nitrogênio, uma

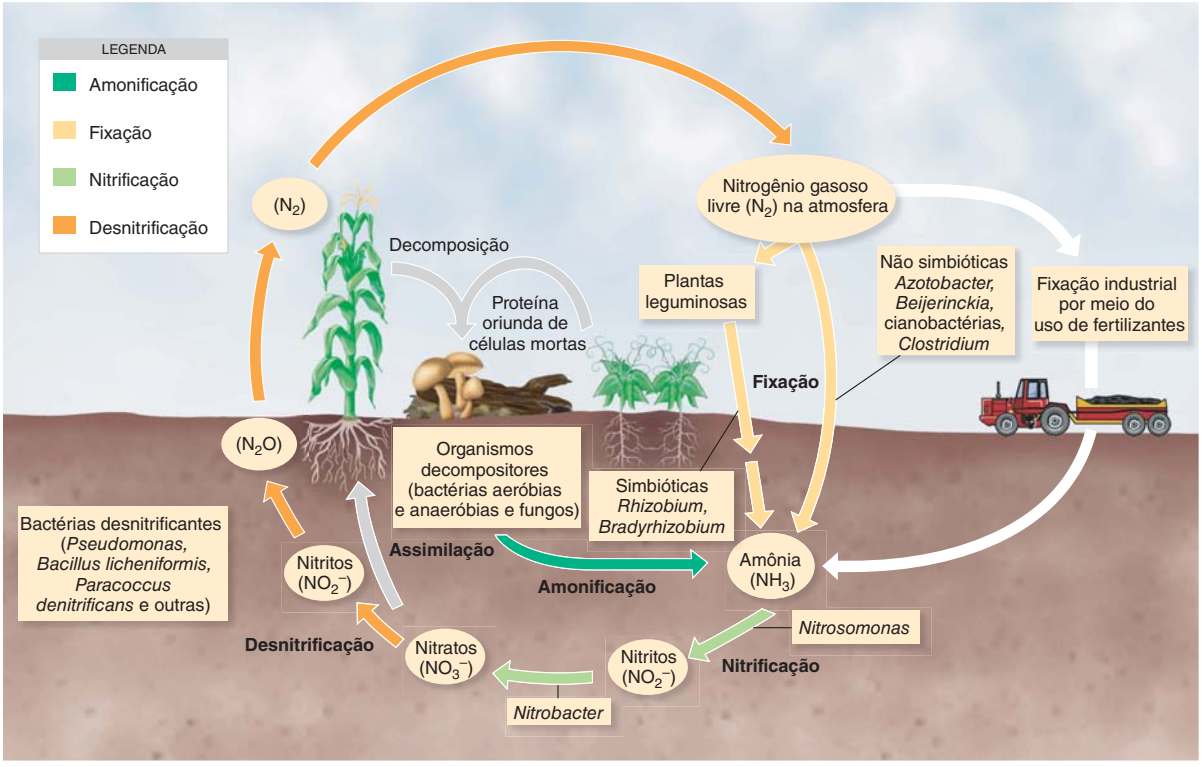


Figura 27.3 O ciclo do nitrogênio. Em geral, o nitrogênio na atmosfera passa por fixação, nitrificação e desnitrificação. Os nitratos assimilados pelas plantas e pelos animais após a nitrificação passam por decomposição, amonificação e, então, nitrificação novamente.

P Quais processos são realizados exclusivamente pelas bactérias?

vez que necessitam de menos energia para serem incorporados às proteínas, porém esses íons carregados positivamente estão normalmente ligados à argila do solo carregada negativamente, ao passo que os íons nitrato, carregados negativamente, não estão ligados.

Desnitrificação

A forma de nitrogênio resultante da nitrificação está completamente oxidada e não contém mais qualquer energia biologicamente utilizável. No entanto, ela pode ser utilizada como aceptor de elétrons pelos micróbios que metabolizam outras fontes orgânicas de energia na ausência de oxigênio atmosférico (ver discussão sobre respiração anaeróbia, pp. 126-127). Esse processo, chamado de **desnitrificação**, pode levar a uma perda de nitrogênio para a atmosfera, principalmente na forma de gás nitrogênio. A desnitrificação pode ser representada da seguinte forma:

$$\underset{\text{Íon nitrato}}{NO_3^-} \longrightarrow \underset{\text{Íon nitrato}}{NO_2^-} \longrightarrow \underset{\text{Óxido nitroso}}{N_2O} \longrightarrow \underset{\text{Nitrogênio gasoso}}{N_2}$$

A desnitrificação ocorre em solos encharcados, onde pouco oxigênio encontra-se disponível. Na ausência do oxigênio como aceptor de elétrons, as bactérias desnitrificantes substituem os nitratos dos fertilizantes agrícolas. Elas convertem grande parte do nitrato útil em nitrogênio gasoso, que entra na atmosfera e representa uma perda econômica considerável.

Fixação do nitrogênio

Vivemos no fundo de um oceano de gás nitrogênio. O ar que respiramos contém aproximadamente 79% de nitrogênio, e acima de cada acre de solo (a área de um campo de futebol americano, da linha do gol até a linha de 10 jardas opostas, ou 50,6 × 80 metros) encontra-se uma coluna de nitrogênio pesando em torno de 32 mil toneladas. Todavia, apenas algumas espécies de bactérias, incluindo as cianobactérias, podem utilizá-lo diretamente como fonte de nitrogênio. O processo pelo qual elas convertem o nitrogênio gasoso em amônia é conhecido como **fixação de nitrogênio**.

As bactérias que são responsáveis pela fixação do nitrogênio dependem da enzima *nitrogenase*. Estima-se que todo o suprimento dessa enzima essencial disponível na Terra poderia caber em um único e grande balde. A nitrogenase é inativada pelo oxigênio. Portanto, é provável que ela tenha evoluído cedo na história do planeta, antes que a atmosfera contivesse muito oxigênio molecular e depois que os compostos contendo nitrogênio estivessem disponíveis a partir da matéria orgânica em decomposição. A fixação do nitrogênio é realizada por dois tipos de microrganismos: de vida livre e simbióticos. (Os fertilizantes agrícolas são constituídos de nitrogênio que foi fixado por processos industriais físico-químicos.)

Bactérias fixadoras de nitrogênio de vida livre Bactérias fixadoras de nitrogênio de vida livre são encontradas em concentrações particularmente altas na *rizosfera*, região localizada a cerca de 2 milímetros a partir da raiz da planta. A rizosfera representa uma espécie de oásis nutricional no solo, principalmente em pastagens. Entre as bactérias de vida livre que conseguem fixar o nitrogênio existem espécies aeróbias, como a *Azotobacter.* Esses organismos aeróbios aparentemente protegem a enzima nitrogenase anaeróbia da ação do oxigênio por, entre outros fatores, apresentarem uma taxa bastante elevada de utilização do oxigênio, o que minimiza a difusão do mesmo para dentro da célula, onde a enzima está localizada.

Outro aeróbio obrigatório de vida livre que fixa nitrogênio é *Beijerinckia*. Algumas bactérias anaeróbias, como determinadas espécies de *Clostridium*, também fixam nitrogênio. A bactéria *C. pasteurianum*, microrganismo fixador de nitrogênio anaeróbio obrigatório, é um exemplo proeminente.

Existem muitas espécies de cianobactérias aeróbias, fotossintetizantes, que fixam nitrogênio. Devido ao fato do seu suprimento de energia ser independente dos carboidratos no solo e na água, elas são fontes particularmente úteis no fornecimento de nitrogênio para o ambiente. As cianobactérias normalmente carreiam as suas enzimas nitrogenases em estruturas especializadas, chamadas de **heterocistos**, que fornecem condições anaeróbias para a fixação (ver Figura 11.13, p. 303).

A maioria das bactérias de vida livre fixadoras de nitrogênio é capaz de fixar grandes quantidades de nitrogênio sob condições de laboratório. Entretanto, no solo, normalmente existe uma escassa quantidade de carboidratos para fornecer a energia necessária para a redução de nitrogênio em amônia, que é, então, incorporada às proteínas. Entretanto, essas bactérias fixadoras de nitrogênio contribuem de maneira importante para a economia de nitrogênio de áreas como pastagens, florestas e a tundra ártica.

Bactérias simbióticas fixadoras de nitrogênio As bactérias simbióticas fixadoras de nitrogênio desempenham um papel ainda mais importante no crescimento de plantas para a produção da colheita. Membros dos gêneros *Rhizobium, Bradyrhizobium* e outros infectam as raízes de plantas leguminosas, como soja, feijão, ervilha, amendoim, alfafa e trevo. (Essas plantas importantes na agricultura são apenas algumas dos milhares de espécies de leguminosas conhecidas, muitas das quais são plantas arbustivas ou pequenas árvores encontradas em solos pobres, em várias partes do mundo.) Os rizóbios, como essas bactérias são conhecidas, estão especialmente adaptados a espécies de leguminosas em particular, nas quais formam os **nódulos radiculares** (**Figura 27.4**). O nitrogênio é, então, fixado por um processo simbiótico da planta e da bactéria. A planta fornece condições anaeróbias e nutrientes para o crescimento da bactéria, e a bactéria fixa o nitrogênio, que pode ser incorporado às proteínas da planta.

Existem exemplos similares da fixação de nitrogênio simbiótica *Frankia* em plantas não leguminosas, como os amieiros. O crescimento de 1 acre de amieiro pode fixar em torno de 50 kg de nitrogênio a cada ano; essas árvores, então, contribuem valiosamente para a economia da floresta.

Outra contribuição importante para a economia de nitrogênio das florestas é feita pelos **liquens**, que são uma combinação de fungos e algas ou cianobactérias em uma relação mutualística (ver Figura 12.11, p. 332). Quando um simbionte é uma cianobactéria fixadora de nitrogênio, o produto é o nitrogênio fixado que, por fim, enriquece o solo da floresta. As cianobactérias de vida livre podem fixar quantidades significativas de nitrogênio em solos desérticos após as chuvas e na superfície do solo da tundra ártica. As plantações de arroz podem acumular um grande crescimento de organismos fixadores de nitrogênio. As cianobactérias também fazem simbiose com pequenas samambaias flutuantes, *Azolla*, que crescem intensamente em águas de arrozais (**Figura 27.5**).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que nome comum é dado ao grupo de micróbios que oxida o nitrogênio em uma forma móvel no solo e que pode ser utilizado para a nutrição de plantas? **27-6**
- Bactérias do gênero *Pseudomonas*, na ausência de oxigênio, podem utilizar completamente o nitrogênio oxidado como aceptor de elétrons. Esse processo recebe qual nome no ciclo do nitrogênio? **27-7**

Ciclo do enxofre

O **ciclo do enxofre** (**Figura 27.6**) e o ciclo do nitrogênio se assemelham no sentido de que representam numerosos estágios de oxidação desses elementos. As formas mais reduzidas do enxofre são os sulfetos, como o gás de odor desagradável sulfeto de hidrogênio (H_2S). Como o íon amônio do ciclo do nitrogênio, esse é um composto reduzido que, em geral, forma-se sob condições anaeróbias. Por sua vez, ele representa uma fonte de energia para bactérias autotróficas. Essas bactérias convertem o enxofre reduzido H_2S em grânulos de enxofre elementar e sulfatos completamente oxidados (SO_4^{2-}).

Várias bactérias fototróficas, como as bactérias sulfurosas verdes e púrpuras, também oxidam H_2S, formando grânulos sulfurosos internos coloridos (ver Figura 11.14, p. 304). Como a *Beggiatoa*, elas podem oxidar mais o enxofre a íons sulfato. É importante reconhecer que esses organismos estão utilizando a luz como energia; o sulfeto de hidrogênio é usado para reduzir o CO_2 (ver Capítulo 5, p. 133).

Plantas e bactérias incorporam sulfatos, que se tornam parte dos aminoácidos que contêm enxofre para seres humanos e outros animais. Nesses organismos, eles formam ligações dissulfeto que constituem a estrutura das proteínas. À medida que as proteínas são decompostas, no processo chamado de **dissimilação**, o enxofre é liberado na forma de sulfeto de hidrogênio e reintegra o ciclo.

A vida sem a luz solar

Surpreendentemente, é possível que comunidades biológicas completas existam sem a fotossíntese por meio do aproveitamento da energia do H_2S. O Capítulo 11 (p. 304) apresenta equações que mostram que a fotossíntese e a utilização quimioautotrófica do H_2S são similares em determinados aspectos. Essas comunidades ocorrem, por exemplo, em orifícios do fundo oceânico. Cavernas profundas, totalmente isoladas da luz solar, foram descobertas e também mantêm comunidades biológicas inteiras. Os **produtores primários** nesses sistemas

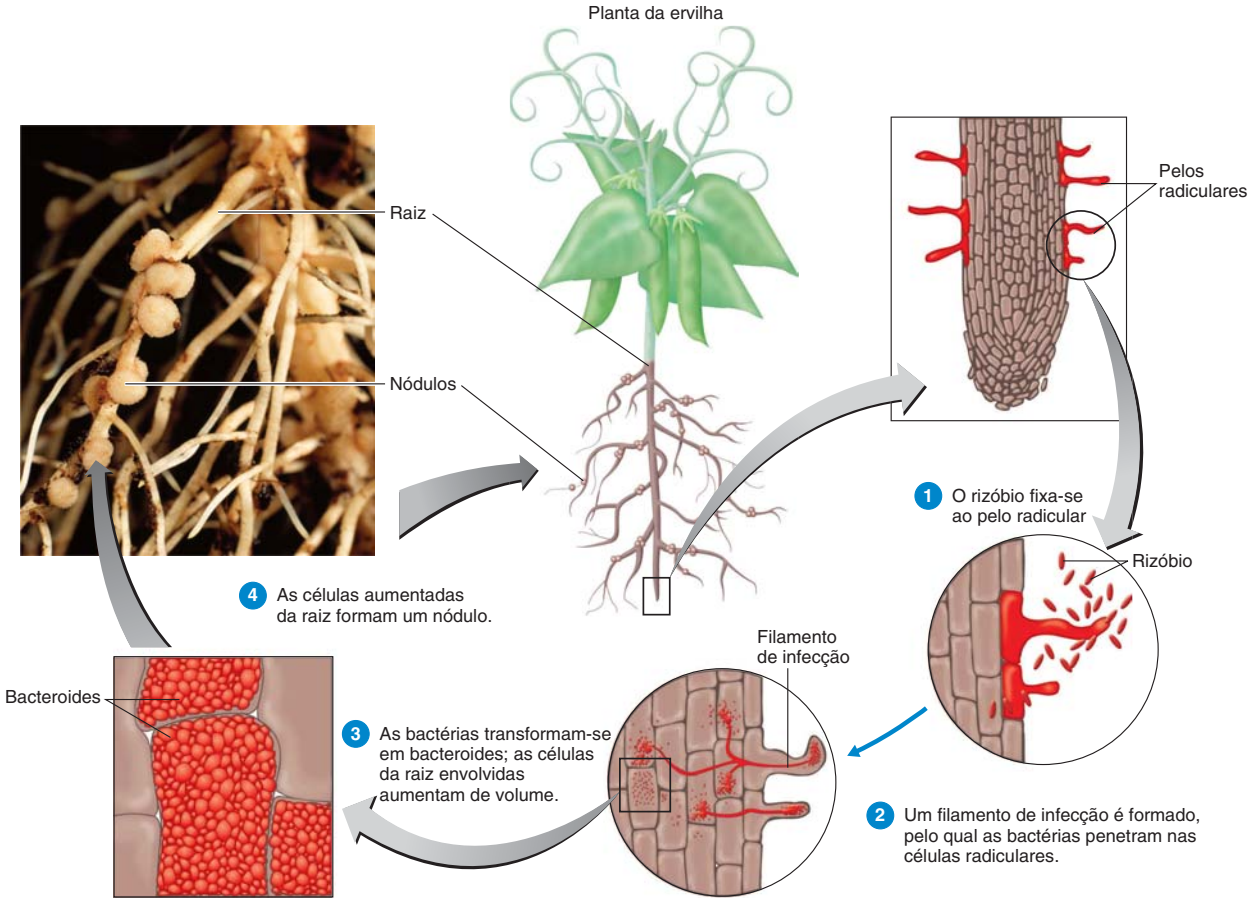


Figura 27.4 A formação de um nódulo radicular. Membros dos gêneros fixadores de nitrogênio *Rhizobium* e *Bradyrhizobium* formam esses nódulos em leguminosas. Esta associação mutualística é benéfica tanto para a planta quanto para a bactéria.

P Na natureza, é mais provável que as plantas leguminosas sejam mais valiosas em solos agrícolas férteis ou em solos desérticos pobres?

são bactérias quimioautotróficas, em vez de plantas ou microrganismos fotoautotróficos.

Recentemente, outro ecossistema microbiano que existe longe da luz solar foi descoberto a mais de 1 km de profundidade dentro de rochas, incluindo xistos, granitos e basaltos. Essas bactérias são chamadas de **endolíticas** (dentro de rochas), as quais devem crescer na ausência quase total de oxigênio e com suprimentos nutricionais mínimos. O dióxido de carbono dissolvido na água serve como fonte de carbono, e a matéria orgânica celular é produzida. Parte da matéria orgânica é excretada, ou liberada, após a morte e a lise dos microrganismos, tornando-se disponível para o crescimento de outros microrganismos. A entrada de nutrientes, sobretudo nitrogênio, é muito reduzida nesse ambiente, e os períodos de geração podem ser medidos em muitos anos.

Ciclo do fósforo

Outro elemento nutricional importante que faz parte do ciclo biogeoquímico é o fósforo. A disponibilidade do fósforo deve determinar se plantas e outros organismos podem crescer em uma

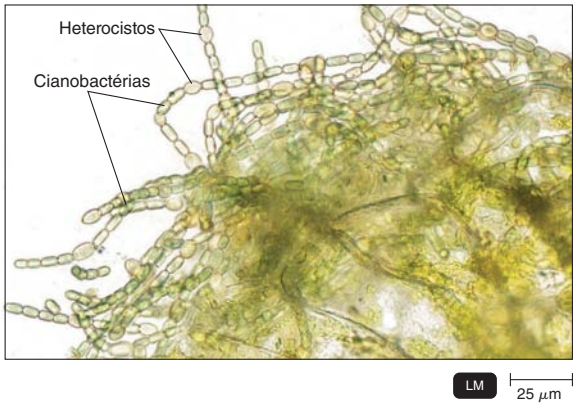


Figura 27.5 A simbiose *Azolla* – cianobactéria. Uma secção transversal na folha de uma samambaia de água doce *Azolla*. A cianobactéria *Anabaena azollae* é visualizada como uma cadeia de células dentro da cavidade da folha.

P Qual é a maior contribuição das cianobactérias como simbiontes?

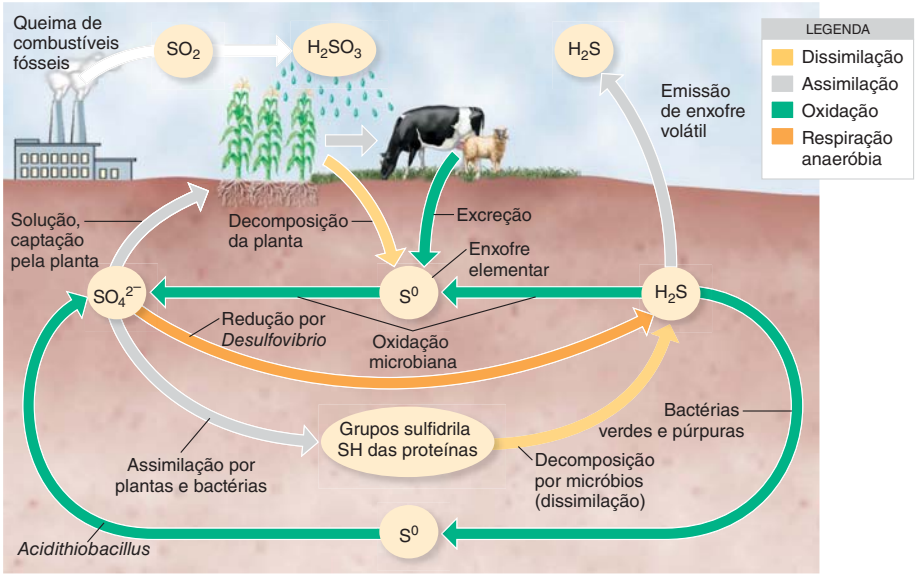


Figura 27.6 O ciclo do enxofre. As formas reduzidas do enxofre, como H_2S e enxofre elementar (S^0), são fontes de energia para muitos microrganismos sob condições aeróbias e anaeróbias. Sob condições anaeróbias, o H_2S pode ser usado como substituto de H_2O na fotossíntese por bactérias púrpuras e verdes (ver p. 304) para produzir S^0. Formas oxidadas do enxofre, como sulfatos (SO_4^{2-}), são utilizadas como aceptores de elétrons, como substituto para o oxigênio, sob condições anaeróbias por certas bactérias. Muitos organismos assimilam sulfatos para produzir os grupos —SH das proteínas.

P Por que todos os organismos necessitam de uma fonte de enxofre?

área. Os problemas associados com excesso de fósforo (eutrofização) são descritos adiante neste capítulo.

O fósforo existe principalmente na forma de íons fosfato (PO_4^{3-}) e sofre pequenas modificações em seu estado de oxidação. O **ciclo do fósforo**, ao contrário, envolve mudanças de formas solúveis para insolúveis e de fosfato orgânico para inorgânico, frequentemente em relação ao pH. Por exemplo, o fosfato nas rochas pode ser solubilizado pelo ácido produzido por bactérias, como *Acidithiobacillus*. Diferentemente dos outros ciclos, não existe um produto volátil contendo fósforo para retornar fósforo para a atmosfera, da mesma forma que o dióxido de carbono, o gás nitrogênio e o dióxido de enxofre retornam. Portanto, o fósforo tende a acumular-se nos oceanos. Ele pode ser recuperado escavando-se o sedimento da superfície de mares antigos, principalmente como depósitos de fosfato de cálcio. As aves marinhas também extraem fósforo do mar, alimentando-se de peixes que contêm fósforo e os depositando como guano (fezes de aves). Algumas pequenas ilhas habitadas por essas aves são exploradas devido a esses depósitos como uma fonte de fósforo para fertilizantes.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Determinadas bactérias não fotossintéticas acumulam grânulos de enxofre dentro da célula; as bactérias estão utilizando sulfeto de hidrogênio ou sulfatos como fonte de energia? **27-8**
- Qual produto químico normalmente serve como fonte de energia para organismos que sobrevivem na escuridão? **27-9**
- Por que o fósforo tende a acumular-se nos oceanos? **27-10**

Degradação de produtos químicos sintéticos no solo e na água

Consideramos uma certeza o fato de que os microrganismos presentes no solo degradarão os materiais que neles penetrarão. A matéria orgânica natural, como folhas caídas ou resíduos animais, é prontamente degradada. Entretanto, nessa era industrial, muitos produtos químicos que não ocorrem na natureza (**xenobióticos**), como plásticos, entram no solo em grandes quantidades. Na verdade, os plásticos compreendem um quarto de todos os resíduos municipais. Uma proposta para a solução do problema é o desenvolvimento de plásticos biodegradáveis feitos de polilactida (PLA), produzida pelo ácido láctico a partir da fermentação. Quando composto (ver Figura 27.8, na página ao lado), o plástico PLA degrada-se em poucas semanas. Os plásticos feitos de PLA podem ser encontrados em uma série de produtos comerciais, como em garrafas de água descartáveis e copos plásticos. Outra versão de plástico biodegradável, também produzido a partir de açúcares de milho fermentados, é chamada de poli-hidroxialcanoato, ou PHA. Produtos feitos de PHA (Mirel) degradam-se mais facilmente e podem suportar temperaturas maiores em sua utilização, porém são mais caros que o PLA. Muitos produtos químicos sintéticos, como pesticidas, são altamente resistentes à degradação por ataque microbiano. Um exemplo bem conhecido é o inseticida DDT, que provou ser tão resistente que se acumulou em níveis prejudiciais no ambiente.

Pequenas diferenças nas estruturas químicas podem fazer grandes diferenças na biodegradabilidade. O exemplo clássico é o de dois herbicidas: 2,4-D (produto químico utilizado comumente para matar ervas daninhas em gramados) e o 2,4,5-T

Figura 27.7 Biorremediação de um derramamento de óleo no Alasca. A diretora de um laboratório estuda o "antes" e o "depois" dos tanques de água contaminada por petróleo, oriundos de um derramamento de óleo no Golfo. O tanque da direita corresponde à água após 30 dias de redução por bactérias que "se alimentam" de petróleo.

P A fórmula química da maioria dos produtos à base de petróleo contém nitrogênio ou fósforo? (*Dica*: ver quadro Aplicações da microbiologia, p. 31, no Capítulo 2.)

(utilizado para destruir arbustos); ambos eram componentes do Agente Laranja, utilizado para desfolhar selvas durante a guerra do Vietnã. A adição de um simples átomo de cloro à estrutura do 2,4-D aumenta a vida desse composto no solo de poucos dias a um período indefinido.

Um problema crescente é a lixiviação em águas subterrâneas de materiais tóxicos que não são biodegradáveis ou que se degradam muito lentamente. As fontes desses materiais podem incluir aterros, depósitos de lixo industriais ilegais ou pesticidas aplicados em culturas agrícolas.

Biorremediação

A utilização de micróbios para desintoxicar ou degradar poluentes é chamada de **biorremediação**. Derramamentos de petróleo de navios naufragados e acidentes de perfuração representam alguns dos exemplos mais dramáticos de poluição química. Se as condições forem aeróbias, a biorremediação ocorre naturalmente à medida que os micróbios atacam o petróleo. Entretanto, os microrganismos normalmente obtêm seus nutrientes em solução aquosa, e os produtos à base de óleo são relativamente insolúveis. Além disso, hidrocarbonetos de petróleo são deficientes em elementos essenciais, como o nitrogênio e o fósforo. A biorremediação de derramamentos de petróleo é bastante aprimorada se um "fertilizante" contendo nitrogênio e fósforo for fornecido às bactérias residentes (**Figura 27.7**). A biorremediação também pode fazer uso de microrganismos selecionados para se desenvolver em certos poluentes ou de certas bactérias geneticamente modificadas que são especialmente adaptadas para metabolizar os produtos de petróleo. A adição desses micróbios especializados é chamada de **bioaumento** (ver quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 2, p. 31).

Resíduos sólidos municipais

Resíduos sólidos municipais (lixo) frequentemente são colocados em grandes aterros compactados de lixo. As condições são altamente anaeróbias, e mesmo os materiais considerados biodegradáveis, como o papel, não são atacados de maneira eficaz pelos microrganismos. Na verdade, recuperar um jornal de 20 anos em condições de leitura não é totalmente impossível. Contudo, essas condições anaeróbias promovem atividades dos mesmos metanógenos utilizados na operação de digestores de lodos anaeróbios para tratar esgotos (ver p. 787). O metano que eles produzem pode ser extraído por buracos perfurados e queimado para gerar eletricidade, ou purificado e introduzido em um sistema de canalização de gás natural (ver Figura 28.11, p. 806). Esses sistemas fazem parte do projeto de muitos grandes aterros nos Estados Unidos, alguns dos quais fornecem energia para instalações industriais e residências.

A **compostagem** é um processo utilizado na jardinagem para converter resíduos de plantas em um equivalente de húmus natural. Uma pilha de folhas ou feixes de grama é submetida à degradação microbiana. Sob condições favoráveis, bactérias termofílicas aumentarão a temperatura do composto para 55 a 60°C em poucos dias. Depois que a temperatura diminuir, a pilha pode ser revirada para renovar o suprimento de oxigênio, e um segundo aumento de temperatura ocorrerá. Ao longo do tempo, as populações microbianas termofílicas são substituídas pelas populações mesofílicas, as quais continuam lentamente a conversão para o material estável semelhante ao húmus. Quando existe espaço disponível, os resíduos municipais são compostados em fileiras (compridas, de pilhas pequenas) que são distribuídas e periodicamente reviradas por equipamentos especializados (**Figura 27.8**). A eliminação de resíduos municipais pelos métodos de compostagem tem sido cada vez mais realizada.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Por que os produtos de petróleo são naturalmente resistentes ao metabolismo pela maioria das bactérias? **27-11**
- Qual é a definição do termo *biorremediação*? **27-12**

Resíduos sólidos municipais sendo revirados por equipamentos especialmente projetados

Figura 27.8 Compostagem de resíduos municipais.

P Uma pilha de compostagem de grama e folhas é muito rica em carbono; ela tem muito nitrogênio?

Microbiologia aquática e tratamento de esgoto

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **27-13** Descrever os hábitats dos microrganismos de água doce e marinhos.
- **27-14** Explicar como a poluição provocada pelas águas residuais é um problema de saúde pública e um problema ecológico.
- **27-15** Discutir as causas e os efeitos da eutrofização.
- **27-16** Explicar como a água é testada quanto à pureza bacteriológica.
- **27-17** Descrever como os patógenos são removidos da água para consumo.
- **27-18** Comparar os tratamentos de esgoto primário, secundário e terciário.
- **27-19** Listar algumas das atividades bioquímicas em um digestor de lodo anaeróbio.
- **27-20** Definir *demanda bioquímica de oxigênio* (*DBO*), *sistema de lodo ativado, filtros biológicos, tanque séptico* e *lagoa de oxidação.*

A **microbiologia aquática** refere-se ao estudo dos microrganismos e de suas atividades em águas naturais, como lagos, lagoas, córregos, rios, estuários e oceanos.

Microrganismos aquáticos

Um grande número de microrganismos em um corpo de água geralmente indica altos níveis de nutrientes na água. Água contaminada pelo influxo de sistemas de esgoto ou de resíduos orgânicos industriais biodegradáveis apresenta contagens bacterianas relativamente altas. De maneira similar, estuários oceânicos (alimentados por rios) têm altos níveis de nutrientes e, portanto, maiores populações microbianas em relação a outras águas costeiras.

Na água, principalmente com baixas concentrações de nutrientes, os microrganismos tendem a crescer em superfícies paradas e em partículas. Dessa forma, um microrganismo tem contato com mais nutrientes do que se estivesse aleatoriamente suspenso e flutuando livremente pela corrente. Muitas bactérias cujo principal hábitat é a água frequentemente têm apêndices e ganchos que as prendem a superfícies variadas. Um exemplo é a *Caulobacter* (ver Figura 11.2, p. 294).

Microbiota de água doce

Uma lagoa ou lago típico serve como exemplo para representar as várias zonas e os tipos de microbiota encontrados em um corpo de água doce. A **zona litorânea** ao longo da costa tem uma vegetação enraizada considerável, e a luz penetra através dela. A **zona limnética** consiste na superfície de uma área de água aberta longe da costa. A **zona profunda** é a água mais profunda localizada abaixo da zona limnética. A **zona bêntica** contém o sedimento no fundo.

Populações microbianas de corpos de água doce tendem a ser afetadas principalmente pela disponibilidade de oxigênio e luz. De várias maneiras, a luz é o recurso mais importante devido às algas fotossintéticas, que são a principal fonte de matéria orgânica e, por conseguinte, de energia para o lago. Esses organismos são os produtores primários do lago que sustentam a população de bactérias, protozoários, peixes e outras vidas aquáticas. As algas fotossintéticas estão localizadas na zona limnética.

O oxigênio não se difunde muito bem na água, como qualquer dono de aquário sabe. Microrganismos crescendo na água estagnada com nutrientes rapidamente se utilizam do oxigênio dissolvido nela. Na água sem oxigênio, os peixes morrem e a atividade anaeróbia produz odores. A ação das ondas em camadas superficiais ou o movimento da água nos rios tende a aumentar a quantidade de oxigênio na água e auxilia no crescimento da população de bactérias aeróbias. Portanto, o movimento melhora a qualidade da água e auxilia na degradação de nutrientes poluidores.

Águas mais profundas das zonas bênticas têm baixas concentrações de oxigênio e menos luz. O crescimento de algas próximo à superfície com frequência filtra a luz, e não é raro que os microrganismos fotossintéticos em zonas mais profundas utilizem diferentes comprimentos de onda de luz daqueles utilizados por fotossintetizadores da superfície (ver Figura 12.12a, p. 333).

As bactérias sulfurosas púrpuras e verdes são encontradas na zona profunda. Essas bactérias são organismos anaeróbios fotossintéticos que metabolizam H_2S em enxofre e sulfato nos sedimentos do fundo da zona bêntica.

O sedimento na zona bêntica inclui bactérias como o *Desulfovibrio*, que utiliza o sulfato (SO_4^{2-}) como aceptor de elétrons e o reduz à H_2S. As bactérias produtoras de metano também fazem parte dessas populações bênticas anaeróbias. Em águas estagnadas, pântanos ou sedimentos de fundo, elas produzem gás metano. Espécies de *Clostridium* são comuns em sedimentos de fundo e podem incluir os organismos causadores do botulismo, particularmente aqueles causadores de surtos de botulismo em aves aquáticas.

Microbiota marinha

À medida que o conhecimento da vida microbiana dos oceanos aumenta, pela ampla identificação com o uso de métodos de RNA ribossomal (ver discussão sobre FISH, p. 283, Capítulo 10), os biólogos estão se tornando mais conscientes da importância dos microrganismos marinhos. Os sedimentos do soalho oceânico têm apresentado grandes populações de bactérias. Esses organismos são principalmente arqueias, que se adaptam bem às pressões ambientais e têm baixas necessidades energéticas. A conclusão até o momento é a de que aproximadamente um terço de toda a vida no planeta consista em microrganismos que vivem não em águas oceânicas, mas sob o soalho oceânico. Esses microrganismos produzem grandes quantidades de gás metano, que pode causar danos ambientais se for liberado na atmosfera.

Na parte superior, onde as águas do oceano são relativamente mais iluminadas pela luz do sol, cianobactérias fo-

Figura 27.9 Bactéria bioluminescente como órgão de luz em peixes. Este é um peixe-lanterna das profundezas do mar (*Photoblepharon palpebratus*). Os órgãos luminosos sob os olhos podem ser cobertos pelo tecido da pálpebra.

P Que enzima é responsável pela bioluminescência?

tossintéticas do gênero *Synechococcus* e *Prochlorococcus* são abundantes. Populações de diferentes linhagens variam em diferentes profundidades de acordo com suas adaptações à luz solar disponível. Uma gota de água do mar pode conter 20 mil células de *Prochlorococcus*, minúscula esfera de menos de 0,7 μm de diâmetro. Essa população de microrganismos microscópicos invisíveis preenche os 100 metros superiores do oceano e exerce grande influência na vida na Terra. O suporte para a vida oceânica depende, em grande parte, dessas vidas microscópicas fotossintéticas, o **fitoplâncton** marinho (termo derivado do grego para plantas que são carregadas passivamente pelas correntes).

As bactérias fotossintéticas formam a base da cadeia alimentar oceânica. Bilhões delas em cada litro de água do mar dobram em número em poucos dias e são consumidas na mesma taxa por predadores microscópicos. Elas fixam dióxido de carbono para formar matéria orgânica, que, por fim, é liberada na forma dissolvida e utilizada por bactérias heterotróficas do oceano. Uma cianobactéria, *Trichodesmium*, fixa nitrogênio e auxilia na reposição do nitrogênio que é perdido pelos organismos que vivem no fundo oceânico. Populações imensas de outra bactéria, *Pelagibacter ubique*, metabolizam os produtos residuais dessas populações fotossintéticas (ver discussão sobre diversidade microbiana, no Capítulo 11, p. 315).

Em águas abaixo de 100 metros, membros de Archaea começam a dominar a vida microbiana. Os membros planctônicos desse grupo do gênero *Crenarchaeota* são responsáveis por grande parte da biomassa microbiana dos oceanos. Esses organismos são bem adaptados às temperaturas baixas e aos níveis baixos de oxigênio do fundo oceânico. O carbono desses organismos é principalmente derivado do CO_2 dissolvido.

A **bioluminescência microbiana**, ou emissão de luz, é um aspecto interessante da vida no fundo do mar. Muitas bactérias são luminescentes e algumas estabelecem relações simbióticas com os peixes que habitam a zona bêntica. Esses peixes, algumas vezes, utilizam o brilho de suas bactérias residentes para auxiliar na atração e captura de presas na completa escuridão das profundezas do oceano (**Figura 27.9**). Esses organismos bioluminescentes têm uma enzima, denominada *luciferase*, que capta elétrons das flavoproteínas na cadeia de transporte de elétrons e, então, emite uma parte da energia dos elétrons como um fóton de luz (ver quadro Aplicações da microbiologia, p. 783).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Bactérias sulfurosas púrpuras e verdes são organismos fotossintéticos, mas geralmente são encontradas nas profundezas da água doce, em vez de na superfície. Por quê? **27-13**

Papel dos microrganismos na qualidade da água

Na natureza, é raro encontrar água totalmente pura. Até mesmo a água da chuva se contamina à medida que cai na Terra.

Poluição das águas

A forma de poluição da água que é o nosso principal interesse é a poluição microbiana, principalmente por organismos patogênicos.

A transmissão de doenças infecciosas A água que se move abaixo da superfície do solo passa por uma filtração que remove a maioria dos microrganismos. Por essa razão, a água de fontes e poços profundos geralmente é de boa qualidade. A forma mais perigosa de poluição da água ocorre quando fezes entram no abastecimento de água. Muitas doenças são transmissíveis pela via oral-fecal, em que um patógeno é disseminado por fezes humanas ou animais, contamina a água e é ingerido (ver Capítulo 25). No mundo, estima-se que as doenças transmissíveis pela água sejam responsáveis por mais de 2 milhões de mortes a cada ano, principalmente entre crianças com idade inferior a 5 anos.

Exemplos dessas doenças são a febre tifoide e o cólera, causadas por bactérias transmissíveis somente por fezes humanas. O aprimoramento das condições sanitárias, incluindo o uso de leitos de filtros de areia, nas nações desenvolvidas reduziu bastante a incidência dessas doenças.

Poluição química A prevenção da contaminação química da água é um grande problema. Os produtos químicos indus-

Caso clínico

O médico prescreve uma dose única de doxiciclina e orienta Charity a ingerir bastante líquidos. Ele também indaga quais países Charity havia visitado. Ela diz ao médico que esteve na China, nas Filipinas, no Haiti, no Chile e na Indonésia. Antes de ficar doente, Charity tinha boa saúde. Antes de deixar o Haiti para retornar para casa, Charity comeu camarões fritos comprados em um mercado e preparados por uma família local. Ela também se lembra de ter bebido meio copo de água no jantar; ela não sabe se a água era engarrafada.

O que o médico deve suspeitar de ser a causa da diarreia severa de Charity?

Figura 27.10 Uma maré vermelha. Estas proliferações de crescimento aquático são causadas por excesso de nutrientes na água. A cor é da pigmentação dos dinoflagelados.

P Qual é a principal fonte de energia dos dinoflagelados que causa as proliferações aquáticas?

triais e agrícolas lixiviados da terra entram na água em grandes quantidades e em formas que são resistentes à biodegradação. As águas rurais muitas vezes têm quantidades excessivas de nitrato derivado de fertilizantes agrícolas. Quando ingerido, o nitrato é convertido em nitrito por bactérias no trato gastrintestinal. O nitrito compete por oxigênio no sangue e é muito prejudicial aos lactentes.

Um exemplo de poluição química são os detergentes sintéticos desenvolvidos logo após a Segunda Guerra Mundial. Eles rapidamente substituíram muitos dos sabões até então em uso. Como esses detergentes não eram biodegradáveis, eles logo se acumularam nos cursos de água. Em alguns rios, grandes porções de espuma podiam ser vistas flutuando corrente abaixo. Esses detergentes foram substituídos por formulações sintéticas biodegradáveis.

Entretanto, os detergentes biodegradáveis ainda representam um grande problema ambiental, pois muitas vezes contêm fosfatos. Infelizmente, os fosfatos quase não são alterados quando passam pelos sistemas de tratamento de esgoto e podem levar à **eutrofização**, que é causada pelo excesso de nutrientes em lagos e córregos.

Para compreender o conceito de eutrofização, lembre-se que as algas e as cianobactérias obtêm sua energia da luz solar e seu carbono do dióxido de carbono dissolvido na água. Na maioria das águas, somente os suprimentos de nitrogênio e fósforo, entretanto, permanecem inadequados para o crescimento de algas. Esses dois nutrientes podem ser introduzidos na água através de resíduos domésticos, agrícolas e industriais, quando o tratamento de resíduos é ausente ou ineficiente. Esses nutrientes adicionais causam um crescimento aquático denso, denominado **florescência de algas** (*algal blooms*). Como muitas cianobactérias podem fixar o nitrogênio da atmosfera, esses organismos fotossintetizantes necessitam somente de traços de fósforo para iniciar essa florescência. Uma vez que a eutrofização resulta na florescência de algas ou cianobactérias, o efeito é o mesmo que a adição de matéria orgânica biodegradável. Em um curto prazo, essas algas e cianobactérias produzem oxigênio. Entretanto, elas finalmente morrem e são degradadas por bactérias. Durante o processo de degradação, o oxigênio na água é esgotado, matando os peixes. Restos de matéria orgânica não degradada são depositados no fundo do lago e aceleram seu abastecimento.

As marés vermelhas do fitoplâncton produtoras de toxinas (**Figura 27.10**), mencionadas no Capítulo 12, são provavelmente causadas por nutrientes excessivos de correntes marítimas ou resíduos terrestres. Além dos efeitos da eutrofização, esse tipo de proliferação biológica pode afetar a saúde humana. Frutos do mar, principalmente mariscos ou moluscos semelhantes, que ingerem esses plânctons, tornam-se tóxicos aos seres humanos.

Resíduos municipais contendo detergentes são provavelmente a principal fonte de fosfatos de lagos e córregos. Consequentemente, detergentes e fertilizantes para gramados que contenham fosfato são proibidos em muitos locais.

Testes de pureza das águas

Historicamente, a maior preocupação sobre a pureza das águas tem sido relacionada com a transmissão de doenças. Assim, testes foram desenvolvidos para determinar a segurança das águas, muitos deles também sendo aplicáveis em alimentos.

Entretanto, não é prático procurar somente patógenos nos abastecimentos de água. Por um lado, se fossem encontrados os patógenos causadores de febre tifoide ou cólera no sistema de água, a descoberta já não poderia prevenir um surto da doença. Além disso, esses patógenos provavelmente estariam presentes somente em pequeno número e poderiam não estar incluídos nas amostras testadas.

Os testes para a pureza da água utilizados atualmente visam detectar **organismos indicadores** específicos**.** Existem vários critérios para um organismo indicador. O critério mais importante é que o organismo esteja efetivamente presente em fezes humanas em números substanciais, de modo que sua detecção seja uma boa indicação de que resíduos humanos estão sendo introduzidos na água. Os organismos indicadores também devem sobreviver na água tão bem quanto os patógenos. Esses organismos devem ser detectados por testes simples, que podem ser realizados por pessoas com relativamente pouco treinamento em microbiologia.

Nos Estados Unidos, os organismos indicadores comuns na água doce são as *bactérias coliformes.*[1] Os **coliformes** são definidos como bactérias aeróbias ou anaeróbias facultativas, gram-negativas, não formadoras de endósporos, em forma de bastonete, que fermentam a lactose, formando gás dentro de 48 horas após serem colocadas em caldo lactosado a 35°C. Uma vez que alguns coliformes não são apenas bactérias entéricas, mas são mais comumente encontrados em plantas e amostras de solo, muitos padrões para alimentos e água especificam a identificação de *coliformes fecais.* O coliforme fecal predominante é a *E. coli*, que constitui uma grande proporção da população bacteriana intestinal humana. Existem testes específicos para diferenciar coliformes fecais e coliformes não fecais. Observe que os coliformes não são patogênicos por si mesmos sob condições normais, em-

[1] A U.S. Environmental Protection Agency (EPA [Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos]) recomenda a utilização da bactéria *Enterococcus* como um indicador seguro para águas oceânicas e baías. As populações de enterococos diminuem mais uniformemente do que as de coliformes tanto em água doce quanto em água do mar.

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

Biossensores: bactérias que detectam poluentes e patógenos

A cada ano, nos Estados Unidos, usinas geram 265 milhões de toneladas métricas de resíduos perigosos, 80% dos quais acabam em aterros. O aterramento desses resíduos químicos não os remove do ecossistema, contudo eles ainda podem ser disseminados pelos corpos de água. As análises químicas tradicionais para localizar esses resíduos têm um alto custo e não conseguem distinguir as substâncias que afetam os sistemas biológicos daquelas que são inertes.

Em resposta a esse problema, cientistas estão desenvolvendo biossensores, bactérias que podem localizar biologicamente poluentes ativos. Os biossensores não requerem substâncias químicas ou equipamentos de alto custo e trabalham rapidamente – em poucos minutos.

Para realizar as suas funções, os biossensores bacterianos necessitam de um receptor que é ativado na presença de poluentes e de um mecanismo repórter que registra alterações. Os biossensores utilizam o óperon *lux* de *Aliivibrio* ou *Photobacterium* como repórter. Esse óperon contém genes indutores e estruturais para a enzima luciferase. Na presença da coenzima $FMNH_2$, a luciferase reage com a molécula de modo que o complexo enzima-substrato emite uma luz azul-esverdeada, o que, então, oxida o $FMNH_2$ para produzir FMN. A bactéria que contém o óperon *lux* emitirá uma luz visível quando o receptor for ativado (ver fotografia).

O óperon *lux* é prontamente transferido para muitas bactérias. Cientistas em diversos países estão investigando o uso de *E. coli* contendo o óperon *lux* para detectar substâncias químicas perigosas no solo e na água. Amostras de solo ou água são colocadas em um tubo contendo a bactéria *E. coli* geneticamente modificada. A bactéria emitirá luz desde que esteja saudável, mas interromperá a emissão de luz quando for afetada e morta pelos poluentes tóxicos.

Em outra aplicação, bactérias *Lactococcus* contendo o óperon *lux* podem detectar a presença de antibióticos no leite que será utilizado na produção de queijo. Uma vez que a emissão de luz requer uma célula viva, a presença de antibióticos é mensurada, à medida que a emissão de luz começa a declinar.

***Aliivibrio fischeri* emite luz quando energia é liberada pelo transporte de elétrons para a luciferase. Aqui, são apresentadas colônias de *A. fischeri* fotografadas no escuro, iluminadas por sua própria luz.**

Outros biossensores utilizam microrganismos recombinantes transportando um gene de água-viva para a proteína verde fluorescente (GFP, de *green fluorescent protein*) e genes que são induzidos por poluentes ou antibióticos. Por exemplo, leveduras contendo genes que codificam para receptores de odores em mamíferos e para a proteína GFP emitirão fluorescência na presença de explosivos contendo TNT.

bora algumas linhagens possam causar diarreia (ver Capítulo 25, p. 719) e infecções oportunistas do trato urinário (ver Capítulo 26, p. 749).

Os métodos para determinação da presença de coliformes na água têm como base a habilidade das bactérias coliformes em fermentar lactose. O método dos tubos múltiplos pode ser utilizado para estimar o número de coliformes pelo método do número mais provável (NMP) (ver Figura 6.19, p. 170). O método de filtração em membrana é um método mais direto na determinação da presença e dos números de coliformes. Talvez esse seja o método mais amplamente utilizado na América do Norte e na Europa. Ele faz uso de um aparelho de filtração semelhante ao mostrado na Figura 7.4 (p. 183). Nessa aplicação, porém, as bactérias coletadas na superfície de uma membrana filtrante removível são colocadas em um meio adequado e incubadas. As colônias de coliformes têm aparência distinta e são contadas. Esse método é adequado para águas com baixa turbidez, que não entopem o filtro e que têm relativamente poucas bactérias não coliformes que poderiam mascarar os resultados.

Um novo e mais conveniente método de detecção de coliformes, especificamente o coliforme fecal *E. coli*, utiliza meio contendo dois substratos *o*-nitrofenil-β-D-galactopiranosídeo (ONPG) e 4-metilumbeliferil-β-D-glicuronídeo (MUG). Os coliformes produzem a enzima β-galactosidase, a qual atua no ONPG e produz coloração amarela, indicando a sua presença na amostra. *E. coli* é a única entre os coliformes que quase sempre produz a enzima β-glicuronidase, a qual atua no MUG, formando um composto fluorescente que emite um brilho azul quando iluminado por luz UV de comprimento de onda longo. Eles também podem ser aplicados em meios sólidos, como no método de filtração em membrana. As colônias fluorescem sob luz UV. Esses testes simples, ou variações deles, podem detectar a presença ou a ausência de coliformes ou *E. coli* e podem ser combinados com o método dos tubos múltiplos para enumerá-los.

Caso clínico

O médico suspeita de cólera e envia uma amostra de fezes para um laboratório local. A cultura de fezes apresenta colônias suspeitas de serem de *Vibrio cholerae.* Esse resultado é confirmado pelo laboratório de saúde pública do município. Testes de aglutinação em látex realizados no laboratório de saúde pública do estado confirmam que as colônias são produtoras de toxina colérica. Testes adicionais realizados no CDC identificam que o isolado é o biotipo El Tor de *V. cholerae* O:1. A impressão digital do DNA mostra que essa é a mesma linhagem de *V. cholerae* que está causando uma epidemia no Haiti.

Como o cólera é transmissível? Como um terremoto favorece a transmissão?

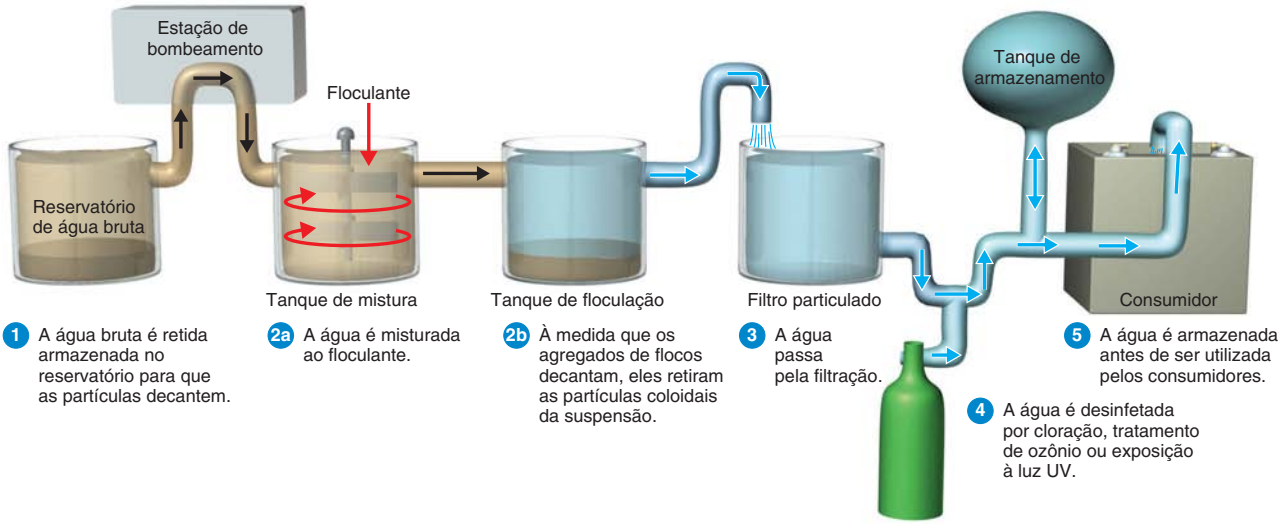


Figura 27.11 As etapas envolvidas no tratamento de água em uma estação municipal típica de purificação de água.

P A remoção de "partículas coloidais" por floculação envolve organismos vivos?

Os coliformes são organismos indicadores muito úteis na sanitização da água, porém têm limitações. Um dos problemas é o crescimento das bactérias coliformes incorporadas em biofilmes nas superfícies internas das tubulações de água. Esses coliformes não representam contaminação externa fecal da água e não são considerados uma ameaça para a saúde pública. Normas que regem a presença de coliformes em águas para consumo requerem que qualquer amostra positiva seja relatada, e, ocasionalmente, esses coliformes nativos são detectados. Isso levou a orientações comunitárias desnecessárias para ferver a água.

Um problema mais sério é que alguns patógenos, sobretudo vírus, cistos e oocistos de protozoários, são mais resistentes à desinfecção química do que os coliformes. Pela utilização de métodos sofisticados de detecção viral, verificou-se que amostras de água quimicamente desinfetadas, livres de coliformes, frequentemente ainda se encontram contaminadas por vírus entéricos. Cistos de *Giardia intestinalis* e oocistos de *Cryptosporidium* são tão resistentes à cloração que a eliminação completa desses organismos com esse método é provavelmente impossível; métodos mecânicos, como a filtração, são necessários. Uma regra geral para a cloração é que os vírus são mais resistentes ao tratamento do que *E. coli*, e os cistos de *Cryptosporidium* e *Giardia* são 100 vezes mais resistentes que os vírus.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Qual doença é mais comum de ser transmissível por águas poluídas: cólera ou gripe? **27-14**
- Cite um microrganismo que crescerá na água, mesmo se não houver uma fonte de matéria orgânica para energia ou uma fonte de nitrogênio – mas que exige pequenas quantidades de fósforo. **27-15**
- Coliformes são os mais comuns indicadores bacterianos de poluição da água que ameaçam a saúde nos Estados Unidos. Por que normalmente é necessário especificar o termo coliforme *fecal*? **27-16**

Tratamento de água

Quando a água é obtida de reservatórios não contaminados alimentados por córregos de montanhas limpas ou por poços profundos, ela requer um mínimo de tratamento para ser segura para o consumo. Muitas cidades, contudo, obtêm suas águas de fontes bastante poluídas, como os rios que recebem os resíduos municipais e industriais. As etapas utilizadas na purificação dessa água são apresentadas na **Figura 27.11**. O tratamento da água não está destinado a produzir água estéril, mas uma água livre de microrganismos causadores de doenças.

Coagulação e filtração

Águas muito turvas (opacas) permanecem em um reservatório por um tempo, a fim de permitir que o máximo de matéria particulada suspensa seja decantada. A água passa, então, pela **floculação**, a remoção de materiais coloidais como a argila, que é muito pequena (menor do que 10 μm) e que de outra forma permaneceria em suspensão indefinidamente. Um floculante químico, como o sulfato de potássio e o alumínio (alúmen), forma agregados de partículas finas suspensas, chamadas de *flocos*. À medida que esses agregados vão lentamente se depositando, eles capturam o material coloidal e o carregam até o fundo. Um grande número de vírus e bactérias também é removido dessa forma. O alúmen foi usado para limpar a água de rios lamacentos durante a primeira metade do século XIX nas fortalezas militares do oeste americano, muito antes que a teoria do germe da doença fosse desenvolvida.

Após a floculação, a água é tratada por **filtração** – isto é, passa por leitos de 60 a 120 cm de areia fina ou carvão de antracito triturado. Como mencionado anteriormente, alguns cistos e oocistos de protozoários apenas são removidos da água pelo tratamento de filtração. Os microrganismos são capturados principalmente por adsorção a superfícies de partículas de areia. Não penetram nas rotas tortuosas entre as partículas, embora os espaços sejam maiores que os microrganismos

sendo filtrados. Esses filtros são periodicamente lavados para evitar acúmulos. Os sistemas de águas municipais que apresentam uma grande preocupação com os químicos tóxicos suplementam a filtração de areia com filtros de carvão ativado (carbono). O carvão remove não somente matéria particulada, mas também a maioria dos poluentes químicos orgânicos dissolvidos. Uma estação de tratamento de água operando corretamente remove vírus (que são mais difíceis de remover do que bactérias e protozoários) com eficiência de cerca de 99,5%. Os *sistemas de filtração em membrana* em baixa pressão estão começando a ser utilizados. Esses sistemas têm aberturas tão pequenas quanto 0,2 μm e são mais confiáveis na remoção de *Giardia* e *Cryptosporidium*.

Desinfecção

Antes de entrar no sistema de distribuição municipal, a água filtrada é clorada. Como a matéria orgânica neutraliza o cloro, os operadores da estação de tratamento devem prestar atenção constante para manter os níveis de cloro efetivos.

Como observado no Capítulo 7 (p. 194), outro desinfetante para a água é o tratamento com ozônio. O ozônio (O_3) é uma forma altamente reativa do oxigênio que é formada por descarga elétrica e luz UV. (O odor fresco no ar depois de uma tempestade ou ao redor de uma lâmpada de luz ultravioleta é de ozônio.) O ozônio utilizado para o tratamento da água é gerado eletricamente no local do tratamento. O tratamento com ozônio também é válido por não deixar gosto nem odor. Uma vez que apresenta pouco efeito residual, o ozônio geralmente é utilizado como desinfetante no tratamento primário, seguido pela cloração. O uso da luz UV também é um suplemento ou uma alternativa para a desinfecção química. Lâmpadas de tubo UV são dispostas de modo que a água flua próxima a elas. Isso é necessário devido ao baixo poder de penetração da radiação UV.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- De que modo floculantes, como o alumínio, removem impurezas coloidais, incluindo microrganismos, da água? **27-17**

Tratamento de esgoto (águas residuais)

O esgoto, ou águas residuais, inclui toda a água de uso doméstico que é utilizada para lavagem e aquela de resíduos sanitários. A água da chuva que flui para os bueiros da rua e alguns resíduos industriais fazem parte do sistema de esgoto de muitas cidades. O esgoto é composto principalmente de água e contém pouca matéria particulada, talvez somente 0,03%. Ainda assim, nas grandes cidades, a porção sólida do esgoto pode totalizar mais de mil toneladas de material sólido por dia.

Até a consciência ambiental se intensificar, um número surpreendente de cidades norte-americanas tinha apenas um sistema rudimentar de tratamento de esgoto ou nem tinha sistema algum. O esgoto bruto, não tratado, era simplesmente descartado em rios ou oceanos. Uma corrente com fluxo bastante aerado é capaz de uma autopurificação considerável. Portanto, até que as populações em expansão e seus resíduos excedam essa capacidade, esse tratamento casual de resíduos municipais não é um problema. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos de emissão simples de resíduos foi aprimorada. Contudo, isso não é verdadeiro em muitas partes do mundo. Muitas comunidades que vivem às margens do Mediterrâneo depositam seus esgotos não tratados no mar.

Tratamento primário do esgoto

A primeira etapa no tratamento de esgoto denomina-se tratamento primário do esgoto (**Figura 27.12a**). Nesse processo, os grandes materiais flutuantes contidos nas águas residuais recebidas são triados, o esgoto flui por câmaras de sedimentação para a remoção de areia e materiais arenosos similares, escumadeiras removem óleo e graxas flutuantes e os restos flutuantes são fragmentados e triturados. Após essa etapa, o esgoto passa através de tanques de sedimentação, onde a matéria sólida restante é sedimentada. Os sólidos do esgoto sedimentados no fundo são chamados de **lodo** – neste estágio, *lodo primário*. Aproximadamente 40 a 60% dos sólidos suspensos são removidos do esgoto por esse tratamento de sedimentação, e a floculação química, que aumenta a remoção de sólidos, algumas vezes é adicionada a essa etapa. A atividade biológica não é particularmente importante no tratamento primário, embora possa ocorrer digestão do lodo e da matéria orgânica dissolvida durante longos períodos de espera. O lodo é removido para uma base contínua ou intermitente, e o efluente (o líquido que sai) passa, em seguida, para o tratamento secundário.

Demanda bioquímica de oxigênio

Um conceito importante no tratamento de esgoto e na ecologia geral do gerenciamento de resíduos é a **demanda bioquímica de oxigênio** (**DBO**), medida da matéria orgânica degradada biologicamente na água. O tratamento primário remove em torno de 25 a 35% da DBO do esgoto.

A DBO é determinada pela quantidade de oxigênio necessária para a bactéria metabolizar a matéria orgânica. Na metodologia clássica, para determiná-la, são utilizadas garrafas com rolhas herméticas. Cada garrafa é primeiramente preenchida com a água a ser testada ou diluições. Inicialmente, a água é aerada para fornecer uma quantidade relativamente alta de oxigênio dissolvido e, se necessário, semeada com bactérias. As garrafas cheias são incubadas por 5 dias no escuro a 20°C, e a diminuição do oxigênio dissolvido é determinada por um teste químico ou eletrônico. Quanto mais oxigênio é consumido pela bactéria para degradar a matéria orgânica na amostra, maior a DBO, a qual normalmente é expressa em miligramas de oxigênio por litro de água. A quantidade de oxigênio que normalmente pode ser dissolvida na água é de cerca de 10 mg/L; os valores de DBO típicos de águas residuais podem ser vinte vezes maiores que este valor. Se essa água residual for introduzida em um lago, por exemplo, as bactérias do lago começarão a consumir a matéria orgânica responsável pela alta DBO, esgotando rapidamente o oxigênio da água do lago. (Ver discussão sobre eutrofização, p. 782.)

Tratamento secundário do esgoto

Após o tratamento primário, a maior parte da DBO remanescente no esgoto encontra-se na forma de matéria orgânica dissolvida. O **tratamento secundário do esgoto**, o qual é predominantemente biológico, é projetado para remover a maior parte da matéria orgânica e reduzir a DBO (Figura 27.12b).

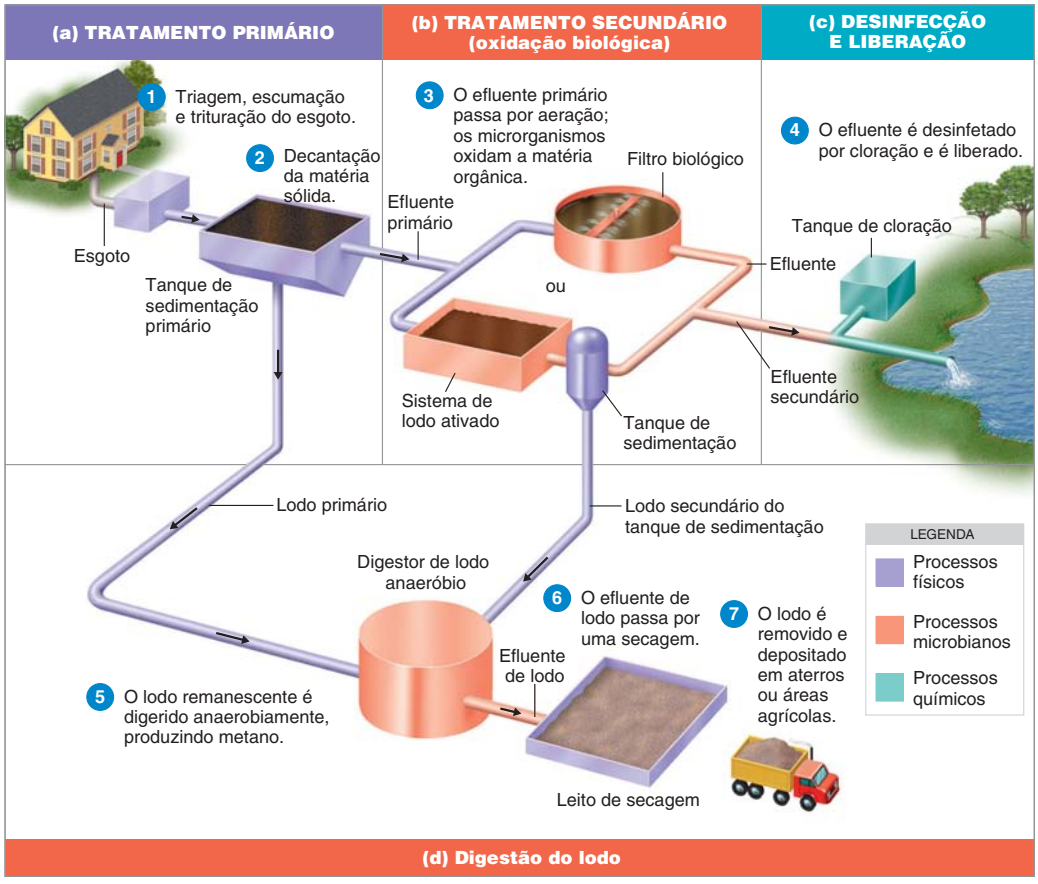


Figura 27.12 Os estágios de um tratamento de esgoto típico. A atividade microbiana ocorre aerobiamente em filtros biológicos ou em tanques de aeração de lodo ativado, e anaerobiamente no digestor de lodo anaeróbio. Um sistema particular usaria tanques de aeração de lodo ativado ou filtros biológicos, não ambos, como mostrado nesta figura. O metano produzido pela digestão do lodo é queimado ou utilizado em aquecedores de energia ou motores de bombas.

P Qual processo requer oxigênio?

Nesse processo, o esgoto passa por uma forte aeração para aumentar o crescimento de bactérias aeróbias e outros microrganismos que oxidam a matéria orgânica dissolvida a dióxido de carbono e água. Dois métodos comumente utilizados no tratamento secundário são o sistema de lodo ativado e os filtros biológicos.

Nos tanques de aeração de um **sistema de lodo ativado**, ar ou oxigênio puro passa através do efluente proveniente do tratamento primário (**Figura 27.13**). O nome é derivado da prática de se adicionar um pouco do lodo de um lote anterior ao esgoto que está entrando. Esse inóculo é denominado *lodo ativado*, pois contém um grande número de microrganismos que metabolizam o esgoto. A atividade desses microrganismos aeróbios oxida grande parte da matéria orgânica do esgoto em dióxido de carbono e água. Membros especialmente importantes dessa comunidade microbiana são as espécies da bactéria *Zoogloea*, as quais formam massas bacterianas nos tanques de aeração, chamadas de flocos, ou *grânulos de lodo*. A matéria orgânica solúvel no esgoto é incorporada ao floco e aos seus microrganismos. A aeração é interrompida após 4 a 8 horas, e os conteúdos do tanque são transferidos para um tanque de decantação, onde os flocos sedimentam, removendo grande parte da matéria orgânica. Em seguida, esses sólidos são tratados em um digestor de lodo anaeróbio, que será descrito em breve. Provavelmente, mais matéria orgânica é removida por esse processo de sedimentação do que pela oxidação aeróbia relativamente curta realizada por microrganismos. O efluente clarificado é desinfetado e descarregado.

Ocasionalmente, o lodo pode flutuar, em vez de sedimentar; esse fenômeno é denominado **intumescimento**. Quando isso ocorre, a matéria orgânica nos flocos flui com o efluente descartado, resultando em poluição local. O intumescimento é causado pelo crescimento de bactérias filamentosas de vários tipos; *Sphaerotilus natans* e espécies de *Nocardia* são frequentes. Os sistemas de lodo ativado são bastante eficientes, removendo 75 a 95% da DBO do esgoto.

Os **filtros biológicos** são outro método comumente utilizado no tratamento secundário. Nesse método, o esgoto é espalhado sobre um leito de pedras ou plásticos moldados (**Figura 27.14**). Os componentes desse leito devem ser grandes o bastan-

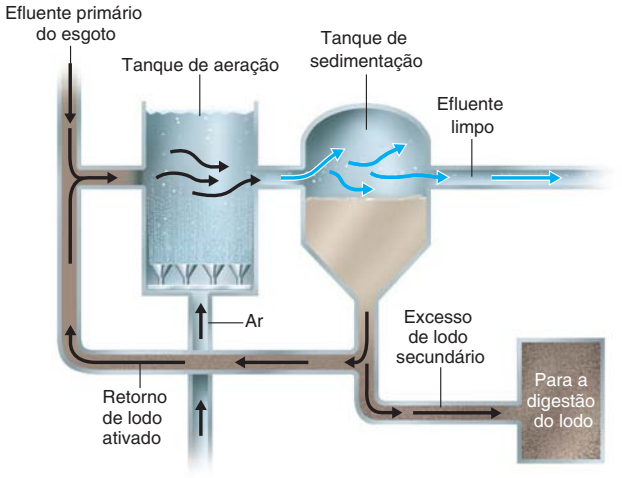


Figura 27.13 Sistema de lodo ativado de tratamento secundário de esgoto.

P Quais são as similaridades entre a fabricação de vinho e o tratamento de esgoto pelo sistema de lodo ativado?

te para que o ar penetre até o fundo, mas pequenos o suficiente para maximizar a área de superfície disponível para a atividade microbiana. Um biofilme (ver p. 156) de micróbios aeróbios cresce nas pedras ou superfícies plásticas. Devido à circulação de ar pelo leito de pedras, esses microrganismos aeróbios na camada limosa podem oxidar uma grande quantidade de matéria orgânica, escoando sobre as superfícies, em dióxido de carbono e água. Os filtros biológicos removem 80 a 85% da DBO, sendo, assim, de modo geral, menos eficientes do que os sistemas de lodo ativado. No entanto, eles são normalmente menos problemáticos para operar e apresentam menos problemas de sobrecarga ou

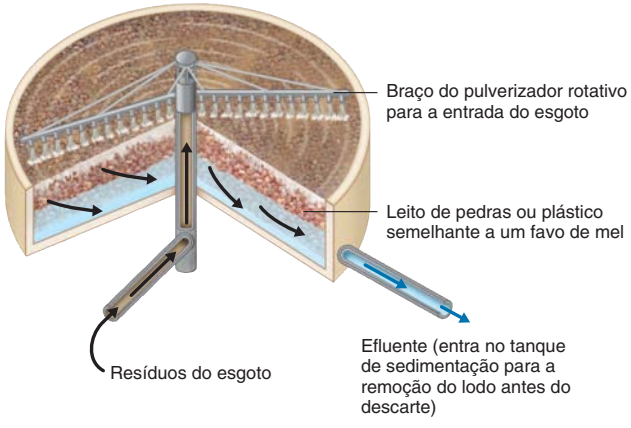


Figura 27.14 Filtro biológico de um tratamento de esgoto secundário. O esgoto é aspergido por um sistema de canos rotativos sobre um leito de pedras ou uma estrutura de plástico semelhante a um favo de mel projetado para ter uma área de superfície máxima e para permitir a penetração profunda do oxigênio no leito.

P O que tornaria o leito mais eficiente em um sistema de filtro biológico: areia fina ou bolas de golfe?

esgoto tóxico. Observe que o esgoto também é um produto do sistema de filtros biológicos.

Outro projeto baseado em biofilmes para o tratamento secundário do esgoto é o sistema **contator biológico rotativo**. Esse sistema consiste em uma série de discos com vários centímetros de diâmetro, montados sobre um eixo. Os discos giram lentamente, com seus 40% inferiores submersos no resíduo líquido. A rotação fornece aeração e contato entre o biofilme dos discos e os resíduos líquidos. A rotação também tende a causar o desprendimento do biofilme acumulado, quando ele se torna muito espesso. Isso equivale ao acúmulo de flocos nos sistemas de lodo ativado.

Desinfecção e liberação

O esgoto tratado é desinfetado, geralmente por cloração, antes de ser liberado (Figura 27.12c). O descarte, em geral, é feito no oceano ou em córregos, embora os campos de irrigação por pulverização muitas vezes sejam utilizados para evitar a contaminação dos cursos de água por fósforo e metal pesado.

O esgoto pode ser tratado até um nível de pureza que permite o seu uso como água para consumo – sugestivamente denominado "da privada à torneira". Essa prática é utilizada atualmente em algumas cidades áridas dos Estados Unidos e provavelmente será expandida. Em um sistema típico, o esgoto tratado é filtrado para a remoção das partículas microscópicas suspensas e, então, passado através do sistema de purificação por osmose reversa para remoção dos microrganismos. Quaisquer microrganismos remanescentes são destruídos pela exposição à luz UV e ao peróxido de hidrogênio.

Digestão do lodo

O lodo primário acumula-se nos tanques de sedimentação primária; também se acumula nos tratamentos secundários de lodo ativado e filtros biológicos. Para um tratamento adicional, esses lodos são frequentemente bombeados para **digestores de lodo anaeróbios** (Figura 27.12d e **Figura 27.15**). O processo de digestão do lodo é realizado em grandes tanques, dos quais o oxigênio é quase completamente excluído.

Caso clínico

V. cholerae é transmissível pela via fecal-oral. Antes do terremoto, apenas 63% da população do Haiti tinham acesso a uma boa fonte de água para consumo (devidamente armazenada em recipientes bem vedados, cloradas ou filtradas) e somente 17% tinham acesso a condições de saneamento adequadas. Muitas pessoas utilizavam nascentes para obter água para consumo. O cólera disseminou-se rapidamente pelo Haiti 9 meses após o terremoto, devido à falta de água potável e de saneamento e ao grande número de pessoas desalojadas. A taxa de mortalidade do cólera no Haiti é de 3,3%.

Charity recupera-se sem intercorrências; por que a taxa de mortalidade é tão alta no Haiti?

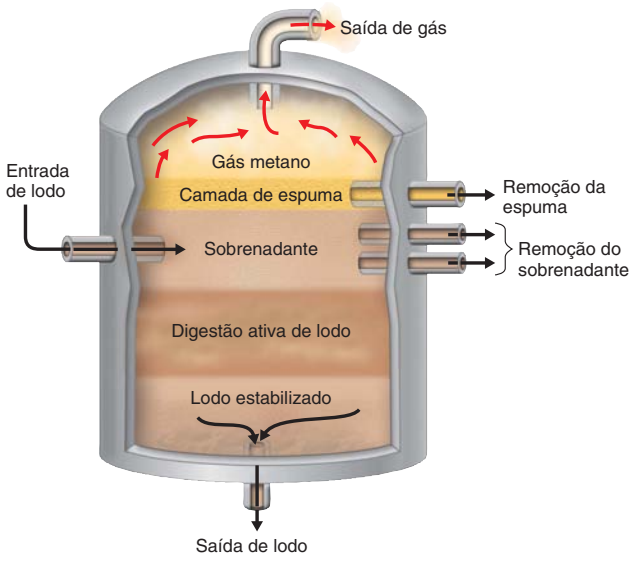


Figura 27.15 Digestão de lodo.

P Quais seriam as formas de utilização do lodo estabilizado?

No tratamento secundário, a ênfase é colocada na manutenção das condições aeróbias, de modo que a matéria orgânica seja convertida em dióxido de carbono, água e sólidos que possam sedimentar. Um digestor anaeróbio de lodo, contudo, é projetado para favorecer o crescimento de bactérias anaeróbias, sobretudo bactérias produtoras de metano, que diminuem os sólidos orgânicos, degradando-os em substâncias solúveis e gases, principalmente metano (60-70%) e dióxido de carbono (20-30%). O metano e o dióxido de carbono são produtos finais relativamente inócuos, em comparação com o dióxido de carbono e a água produzidos a partir do tratamento aeróbio. O metano é rotineiramente utilizado como combustível para o aquecimento do digestor e também é frequentemente utilizado para gerar energia para os equipamentos da estação de tratamento.

Existem essencialmente três estágios na atividade de um digestor de lodo anaeróbio. O primeiro estágio é a produção de dióxido de carbono e ácidos orgânicos a partir da fermentação anaeróbia do lodo por vários microrganismos anaeróbios e anaeróbios facultativos. No segundo estágio, os ácidos orgânicos são metabolizados para formar hidrogênio e dióxido de carbono, bem como ácidos orgânicos, como o ácido acético. Esses produtos são matéria bruta para um terceiro estágio, no qual as bactérias produtoras de metano produzem o metano (CH_4). A maior parte do metano é proveniente da energia gerada pela redução do dióxido de carbono pelo gás hidrogênio:

$$CO_2 + 4H_2 \longrightarrow CH_4 + 2H_2O$$

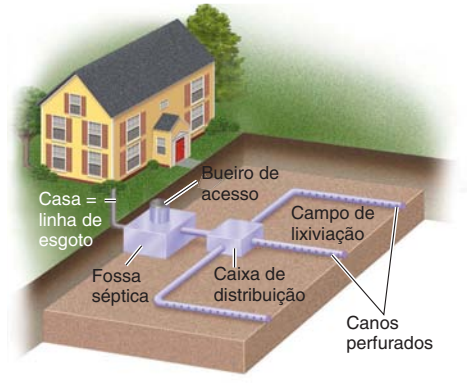
Outros microrganismos produtores de metano quebram o ácido acético (CH_3COOH) para produzir metano e dióxido de carbono:

$$CH_3COOH \longrightarrow CH_4 + CO_2$$

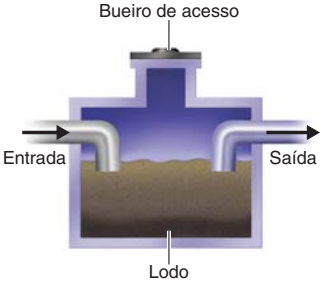
Depois que a digestão anaeróbia está completa, grandes quantidades de lodo não digerido ainda permanecem, embora sejam relativamente estáveis e inertes. Para reduzir seu volume, esse lodo é bombeado para os leitos de secagem rasos ou para os filtros de extração de água. Após essa etapa, o lodo pode ser utilizado para aterro ou como condicionador de solo, às vezes sob o nome de *biossólido*. O lodo é dividido em duas classes: o lodo classe A não contém patógenos detectáveis, e o lodo classe B é tratado somente para reduzir o número de patógenos a certos níveis. A maioria do lodo é classe B, e o acesso público a sítios de aplicação é limitado. O lodo tem cerca de um quinto do valor, no que diz respeito ao favorecimento do crescimento, dos fertilizantes de gramado comerciais normais, mas possui qualidades condicionadoras de solo desejáveis, tanto do húmus quanto da cobertura morta. Um problema potencial é a contaminação por metais pesados que são tóxicos às plantas.

Fossas sépticas

As casas e as empresas em áreas de baixa densidade populacional que não estejam conectadas ao sistema municipal de esgoto muitas vezes utilizam as **fossas sépticas**, um sistema cujo funcionamento é semelhante ao princípio do tratamento primário (**Figura 27.16**). O esgoto entra em um tanque de retenção, e os sólidos suspensos são depositados no fundo. O lodo do tanque deve ser bombeado periodicamente e eliminado. O efluente flui pelo sistema de encanamento perfurado (drenagem do solo) para dentro de um campo de lixiviação. O efluente que entra no



(a) Um plano geral. A maioria da matéria orgânica solúvel é descartada por percolação no solo.



(b) Uma secção de uma fossa séptica.

Figura 27.16 Sistema de fossa séptica.

P Que tipo de solo poderia necessitar de uma maior área de drenagem, argiloso ou arenoso?

Caso clínico

Quando o cólera é identificado precocemente e o tratamento apropriado de reidratação é iniciado rapidamente (ver pp. 717-718), a taxa de mortalidade é inferior a 1%. O mau estado nutricional subjacente das pessoas afetadas e a ausência de água potável para a terapia de reidratação contribuem para a alta taxa de mortalidade. Além disso, não foi relatada uma epidemia de cólera anteriormente no Haiti; consequentemente, a população é imunologicamente "virgem" e, portanto, altamente suscetível à infecção por *V. cholerae*.

Utilizando estes dados do Haiti como base, o que você recomendaria?

Tipos de água	Coliformes por 100mL
Água não tratada	323
Água tratada com cloro (2 gotas de água sanitária comum/litro; esperar 30 minutos)	0
Água tratada por filtração em cerâmica	
Água tratada com filtração cerâmica	0

773 781 783 787 789 790

solo é decomposto por microrganismos do solo. A ação microbiana necessária para o funcionamento adequado de um tanque séptico pode ser prejudicada pela quantidade excessiva de produtos, como sabonetes antibacterianos, limpadores de ralos, medicamentos, produtos de limpeza para vaso sanitário provenientes da descarga e alvejantes.

Esses sistemas funcionam bem quando não são sobrecarregados e quando o sistema de drenagem possui o tamanho adequado para a carga e o tipo de solo. Solos com grandes quantidades de argila necessitam de um sistema de drenagem extensivo devido à fraca permeabilidade do solo. A alta porosidade de solos arenosos pode resultar na poluição química ou bacteriana de fontes de água próximas.

Lagoas de oxidação

Muitas indústrias e pequenas comunidades utilizam **lagoas de oxidação**, também chamadas de *lagoas* ou *lagos de estabilização,* para o tratamento da água. Elas têm um baixo custo de construção e funcionamento, mas necessitam de grandes áreas de terra. Os projetos variam, porém a maioria incorpora dois estágios. O primeiro é análogo ao tratamento primário; a lagoa de esgoto é profunda o suficiente para que as condições sejam quase inteiramente anaeróbias. O lodo sedimenta nesse estágio. No segundo, que corresponde aproximadamente ao tratamento secundário, o efluente é bombeado para uma lagoa adjacente ou um sistema de lagoas rasas o suficiente para serem aeradas pela ação de ondas. Devido às dificuldades de manter as condições aeróbias para o crescimento bacteriano nas lagoas com muita matéria orgânica, o crescimento de algas é favorecido para a produção de oxigênio. A ação das bactérias na decomposição da matéria orgânica dos resíduos gera dióxido de carbono. As algas, as quais utilizam dióxido de carbono em seu metabolismo fotossintético, crescem e produzem oxigênio, que, por sua vez, favorece a atividade de microrganismos aeróbios no esgoto. Grandes quantidades de matéria orgânica na forma de algas se acumulam, mas isso não é um problema, já que a lagoa de oxidação, ao contrário de um lago, tem uma grande carga de nutrientes.

Alguns pequenos sistemas de tratamento de esgoto, como aqueles de acampamentos isolados e áreas de lazer próximas a estradas, utilizam um *fosso de oxidação* para o tratamento de esgoto. Nesse método, um pequeno canal oval na forma de pista de corrida é preenchido com água de esgoto. Uma roda de pás impulsiona a água em um córrego de fluxo autossuficiente, aerado o bastante para oxidar os resíduos.

Tratamento terciário do esgoto

Como vimos, os tratamentos primário e secundário de esgoto não removem toda a matéria orgânica biologicamente degradável. Quantidades de matéria orgânica que não são excessivas podem ser liberadas em uma corrente de água sem causar sérios problemas. Eventualmente, entretanto, as pressões de uma população em crescimento podem aumentar os resíduos acima da capacidade de carregamento do corpo de água, e tratamentos adicionais poderão ser necessários. Até o momento, os tratamentos primário e secundário são inadequados em certas situações, como quando o efluente é descartado em pequenos córregos ou lagos recreacionais. Portanto, algumas comunidades desenvolveram estações de **tratamento terciário do esgoto**. O lago Tahoe, nas Montanhas de Serra Nevada, cercado por desenvolvimento extensivo, é o local com sistema de tratamento terciário de esgoto mais conhecido. Sistemas similares são utilizados para tratar resíduos que entram na porção sul da baía de São Francisco.

O efluente de uma estação de tratamento secundário contém somente DBO residual. Ele também contém aproximadamente 50% do nitrogênio original e 70% do fósforo original, que podem afetar bastante o ecossistema do lago. O tratamento terciário é requerido para remover essencialmente toda a DBO, o nitrogênio e o fósforo. O tratamento terciário depende menos do tratamento biológico do que dos tratamentos físicos e químicos. O fósforo é precipitado pela combinação com produtos químicos, como cal, alumínio e cloreto férrico. Filtros de areias finas e carvão ativado removem pequenos materiais particulados e produtos químicos dissolvidos. O nitrogênio é convertido em amônia e liberado no ar por torres de remoção. Alguns sistemas favorecem as bactérias desnitrificantes para a formação de gás nitrogênio volátil. Finalmente, a água purificada é clorada.

O tratamento terciário fornece água própria para consumo, mas o processo apresenta um custo extremamente alto. O tratamento secundário é mais barato, porém a água que passa somente por esse tratamento contém muitos poluentes. Muitos trabalhos vêm sendo realizados para projetar estações de tratamento secundário nas quais o efluente possa ser utilizado para irrigação. Esse projeto poderia eliminar a fonte de poluição da água, fornecendo nutrientes para o crescimento de plantas, e reduzir a demanda dos suprimentos de água já escassos. O solo que recebesse essa água poderia atuar como um filtro biológico para remover produtos químicos e microrganismos, antes que a água alcançasse os suprimentos de água subterrâneos e superficiais.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Que tipo de tratamento é apropriado para remover quase todo o fósforo do esgoto? **27-18**
- Que grupo metabólico de bactérias anaeróbias é especialmente favorecido pela operação dos sistemas de digestão de lodo? **27-19**
- Qual é a relação entre DBO e as condições de vida dos peixes? **27-20**

Resolução do caso clínico

Melhorias na qualidade da água e nas condições de saneamento são necessárias para reduzir a transmissão do cólera. Uma vez que o cólera pode progredir rapidamente para uma desidratação grave, choque e morte, o pilar do tratamento do cólera consiste em uma rápida reidratação. No entanto, a terapia de reidratação requer uma água limpa, e o tratamento da água precisa ser pouco dispendioso.

773 781 783 787 789 790

Resumo para estudo

Diversidade microbiana e hábitats (p. 772)

1. Os microrganismos vivem em uma ampla variedade de hábitats devido à sua diversidade metabólica e à sua capacidade de utilizar uma variedade de fontes de carbono e energia, bem como de crescer sob diferentes condições físicas.
2. Os extremófilos vivem em condições extremas de temperatura, acidez, alcalinidade ou salinidade.

Simbiose (p. 772)

3. A simbiose é uma relação entre dois organismos ou populações diferentes.
4. Fungos simbióticos, denominados micorrizas, vivem dentro e sobre as raízes de plantas; eles aumentam a área de superfície e a absorção de nutrientes da planta.

Microbiologia do solo e ciclos biogeoquímicos (pp. 772-779)

1. Nos ciclos biogeoquímicos, determinados elementos são reciclados.
2. Microrganismos no solo decompõem matéria orgânica e transformam compostos contendo carbono, nitrogênio e enxofre em formas utilizáveis.
3. Os micróbios são essenciais para a continuação dos ciclos biogeoquímicos.
4. Os elementos são oxidados e reduzidos pelos microrganismos durante esses ciclos.

Ciclo do carbono (pp. 773-774)

5. O dióxido de carbono é incorporado, ou fixado, a componentes orgânicos pelos fotoautotróficos e quimioautotróficos.
6. Esses compostos orgânicos fornecem nutrientes para os quimio-heterotróficos.
7. Os quimio-heterotróficos liberam CO_2, que é, então, utilizado pelos fotoautotróficos.
8. O carbono é removido do ciclo quando está incorporado no $CaCO_3$ e em combustíveis fósseis.

Ciclo do nitrogênio (pp. 774-776)

9. Os microrganismos decompõem proteínas de células mortas e liberam os aminoácidos.
10. A amônia é liberada pela amonificação microbiana dos aminoácidos.
11. O nitrogênio na amônia é oxidado para produzir nitratos, para obtenção de energia, pelas bactérias nitrificantes.
12. As bactérias desnitrificantes reduzem o nitrogênio dos nitratos a nitrogênio molecular (N_2).
13. N_2 é convertido em amônia por bactérias fixadoras de nitrogênio, incluindo gêneros de vida livre como *Azotobacter* e *cianobactérias*, e as bactérias simbióticas *Rhizobium* e *Frankia*.
14. A amônia e o nitrato são utilizados pelas bactérias e plantas para sintetizar aminoácidos que formam as proteínas.

Ciclo do enxofre (p. 776)

15. O sulfeto de hidrogênio (H_2S) é utilizado pelas bactérias autotróficas; o enxofre é oxidado para formar S^0 ou SO_4^{2-}.
16. As plantas e outros microrganismos podem reduzir o SO_4^{2-} para produzir determinados aminoácidos. Esses aminoácidos são, por sua vez, utilizados pelos animais.
17. O H_2S é liberado pela deterioração ou dissimilação desses aminoácidos.

A vida sem a luz solar (pp. 776-777)

18. Os quimioautotróficos são os produtores primários em orifícios do fundo oceânico e dentro de rochas profundas.

Ciclo do fósforo (pp. 777-778)

19. O fósforo (como PO_4^{3-}) é encontrado em rochas e no guano de pássaros.
20. Quando solubilizado por ácidos microbianos, o PO_4^{3-} torna-se disponível para plantas e microrganismos.

Degradação de produtos químicos sintéticos no solo e na água (pp. 778-779)

21. Muitos produtos químicos sintéticos, como os pesticidas, são resistentes à degradação pelos microrganismos.
22. O uso de microrganismos para remover poluentes é denominado biorremediação.
23. Aterros de lixo municipais previnem a decomposição de resíduos sólidos por serem secos e anaeróbios.
24. Em alguns aterros, o metano produzido pelos metanógenos pode ser recuperado como fonte de energia.

Microbiologia aquática e tratamento de esgoto
(pp. 780-790)

Microrganismos aquáticos (pp. 780-781)

1. O estudo dos microrganismos e sua atividade em águas naturais é chamado de microbiologia aquática.
2. Águas naturais incluem lagos, lagoas, córregos, rios, estuários e oceanos.
3. A concentração de bactérias na água é proporcional à quantidade de matéria orgânica presente na mesma.
4. A maioria das bactérias aquáticas tende a crescer em superfícies, em vez de sustentar um estado de flutuação livre.
5. A quantidade e a localização da microbiota de água doce dependem da disponibilidade de oxigênio e luz.
6. As algas fotossintéticas são os principais produtores de um lago; elas são encontradas em zonas limnéticas.
7. *Pseudomonas*, *Cytophaga*, *Caulobacter* e *Hyphomicrobium* são encontrados na zona limnética, onde o oxigênio é abundante.
8. Microrganismos em águas estagnadas utilizam o oxigênio disponível e podem causar odores e morte aos peixes.
9. Bactérias sulfurosas púrpuras e verdes são encontradas em zonas profundas, que contêm luz e H_2S, porém sem oxigênio.
10. *Desulfovibrio* reduz SO_4^{2-} a H_2S na lama bêntica.
11. Bactérias produtoras de metano também são encontradas na zona bêntica.
12. O fitoplâncton é o principal produtor do oceano aberto.
13. *Pelagibacter ubique* é um decompositor nas águas oceânicas.
14. As arqueias predominam abaixo de 100 metros.
15. Algumas algas e bactérias são bioluminescentes. Elas possuem a enzima luciferase, que pode emitir luz.

Papel dos microrganismos na qualidade da água
(pp. 781-784)

16. Os microrganismos são filtrados da água que é percolada em suprimentos subterrâneos.
17. Alguns microrganismos patogênicos são transmissíveis para os seres humanos pelas águas recreacionais e de consumo.
18. Os poluentes químicos resistentes podem estar concentrados em animais na cadeia alimentar aquática.
19. Nutrientes como os fosfatos causam a florescência de algas, o que pode levar à eutrofização dos ecossistemas aquáticos.
20. Os testes para a qualidade bacteriológica da água tem como base a presença de organismos indicadores, sendo os coliformes os mais comuns.
21. Os coliformes são bastonetes aeróbios ou anaeróbios facultativos, gram-negativos, não formadores de endósporos que fermentam a lactose com a produção de ácido e gás dentro de 48 horas após serem colocados em um meio a 35°C.
22. Coliformes fecais, predominantemente *E. coli*, são utilizados para indicar a presença de fezes humanas.

Tratamento da água (pp. 784-785)

23. Águas para consumo são mantidas em reservatórios o tempo suficiente para que o material suspenso decante.
24. O tratamento por floculação utiliza substâncias químicas, como o alúmen, para agregar e sedimentar o material coloidal.
25. A filtração remove cistos de protozoários e outros microrganismos.
26. A água para consumo é desinfetada com cloro para destruir as bactérias patogênicas remanescentes.

Tratamento de esgoto (águas residuais) (pp. 785-790)

27. O resíduo líquido doméstico é denominado esgoto; ele inclui a água de uso doméstico, resíduos sanitários e pluviais.
28. O tratamento primário do esgoto consiste na remoção da matéria orgânica denominada lodo.
29. A atividade biológica não é muito importante no tratamento primário.
30. A demanda bioquímica de oxigênio (DBO) é a medida da matéria orgânica biologicamente degradável na água.
31. O tratamento primário remove em torno de 25 a 35% da DBO do esgoto.
32. A DBO é determinada pela medida da quantidade de oxigênio que as bactérias necessitam para degradar a matéria orgânica.
33. O tratamento secundário do esgoto é a degradação biológica de matéria orgânica após o tratamento primário.
34. Os sistemas de lodo ativado, filtros biológicos e contatores biológicos rotativos são métodos de tratamento secundário.
35. Os microrganismos degradam a matéria orgânica aerobiamente.
36. O tratamento secundário remove até 95% da DBO.
37. O esgoto tratado é desinfetado, normalmente por cloração, antes de ser liberado no solo ou na água.
38. O lodo é colocado no digestor de lodo anaeróbico; as bactérias degradam a matéria orgânica e produzem compostos orgânicos simples, metano e CO_2.
39. O metano produzido no digestor é utilizado para aquecê-lo e operar outros equipamentos.
40. O excesso de lodo é periodicamente removido do digestor, seco e descartado (como aterro ou condicionador de solo) ou incinerado.
41. As fossas sépticas podem ser utilizadas em áreas rurais para o tratamento primário do esgoto.
42. Comunidades pequenas podem usar lagoas de oxidação para o tratamento secundário.
43. Elas necessitam de uma área grande para a construção de um lago artificial.
44. O tratamento terciário do esgoto utiliza filtração física e precipitação química para remover toda a DBO, o nitrogênio e o fósforo da água.
45. O tratamento terciário fornece água para consumo, ao passo que o tratamento secundário fornece somente água para irrigação.

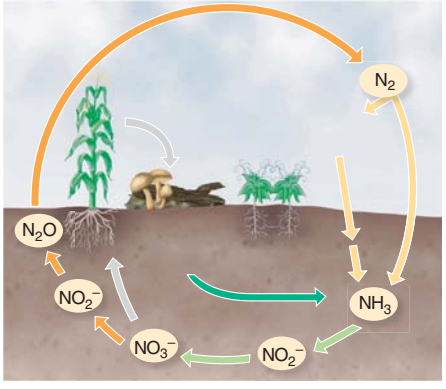
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. O coala é um animal que se alimenta de folhas. O que você pode constatar sobre o sistema digestório do coala?
2. Dê uma explicação possível para a produção de penicilina pelo *Penicillium*, uma vez que os fungos não desenvolvem infecções bacterianas.
3. No ciclo do enxofre, os microrganismos degradam compostos orgânicos sulfurosos, como (a) _____, para liberar H_2S, que pode ser oxidado por *Acidithiobacillus* em (b) _____. Esse íon pode ser assimilado em aminoácidos por (c) _____ ou reduzido por *Desulfovibrio* em (d) _____. O H_2S é utilizado por bactérias fotoautotróficas como doador de elétrons para sintetizar (e) _____. O subproduto contendo enxofre desse metabolismo é (f) _____.
4. Por que o ciclo do fósforo é importante?
5. DESENHE Identifique onde os seguintes processos ocorrem: amonificação, decomposição, desnitrificação, nitrificação, fixação do nitrogênio. Cite pelo menos um microrganismo responsável por cada processo.



6. Os organismos a seguir têm um papel importante como simbiontes com plantas e fungos; descreva a relação simbiótica de cada organismo com o seu hospedeiro: cianobactérias, micorrizas, *Rhizobium*, *Frankia*.
7. Faça um resumo do processo de tratamento da água para consumo.
8. Os processos a seguir são utilizados no tratamento de águas residuais. Associe o estágio do tratamento com os processos. Cada opção pode ser usada uma vez, mais de uma vez, ou não ser usada.

Processos	Estágios do tratamento
_____ a. Campo de lixiviação	1. Primário
_____ b. Remoção de sólidos	2. Secundário
_____ c. Degradação biológica	3. Terciário
_____ d. Sistema de lodo ativado	
_____ e. Precipitação química do fósforo	
_____ f. Filtro biológico	
_____ g. Resultados na água de consumo	

9. *Biorremediação* refere-se ao uso de microrganismos vivos para a remoção de poluentes. Descreva três exemplos de biorremediação.
10. NOMEIE Estes procariotos fixadores de nitrogênio fornecem a substância para plantações de arroz; eles vivem simbioticamente em células da planta de água doce *Azolla*.

Múltipla escolha

Para as questões de 1 a 4, responda se:

a. o processo ocorre em condições aeróbias.
b. o processo ocorre em condições anaeróbias.
c. a quantidade de oxigênio não faz nenhuma diferença.

1. Sistema de lodo ativado.
2. Desnitrificação.
3. Fixação de nitrogênio.
4. Produção de metano.
5. A água utilizada para preparar soluções intravenosas em um hospital contém endotoxinas. O responsável pelo controle de infecções realiza contagens em placa para encontrar a fonte das bactérias. Os resultados são os seguintes:

	Bactérias/100 mL
Encanamento de água municipal	0
Caldeira	0
Linha de água quente	300

Todas as conclusões seguintes sobre as bactérias podem ser verdadeiras, *exceto* qual?

a. Estavam presentes em biofilmes no encanamento.
b. São gram-negativas.
c. São provenientes de contaminação fecal.
d. São provenientes do abastecimento de água da cidade.
e. Nenhuma das alternativas.

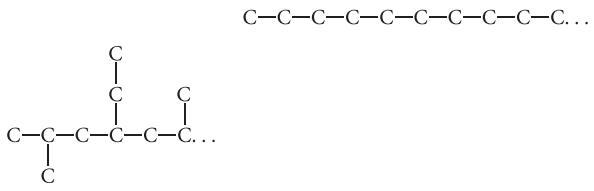
Utilize as seguintes alternativas para responder às questões 6 a 8:

a. respiração aeróbia.
b. respiração anaeróbia.
c. fotossíntese anoxigênica.
d. fotossíntese oxigênica.

6. $Co_2 + H_2S \xrightarrow{\text{Luz}} \text{Luz } C_6H_{12}O_6 + S^0$
7. $SO_4^{2-} + 10H^+ + 10e^- \longrightarrow H_2S + 4H_2O$
8. $CO_2 + 8H^+ + 8e^- \longrightarrow CH_4 + 2H_2O$
9. Todas as alternativas a seguir são efeitos da poluição da água, *exceto*:
   a. a disseminação de doenças infecciosas.
   b. aumento da eutrofização.
   c. aumento da DBO.
   d. aumento do crescimento de algas.
   e. nenhuma das alternativas.
10. Os coliformes são utilizados como organismos indicadores da poluição de esgotos porque:
    a. são patógenos.
    b. fermentam a lactose.
    c. são abundantes no intestino humano.
    d. se desenvolvem em 48 horas.
    e. todas as alternativas.

Análise

1. Aqui estão representadas as fórmulas de dois detergentes que são manufaturados:



Qual deles seria resistente e qual seria prontamente degradado por microrganismos? (*Dica*: ver degradação de ácidos graxos, no Capítulo 5.)

2. Explique o efeito do descarte de esgoto não tratado na eutrofização de uma lagoa. Que efeito o esgoto tem sobre o tratamento primário? Que efeito o esgoto tem sobre o tratamento secundário? Contraste suas respostas anteriores com o efeito que cada tipo de esgoto tem sobre a movimentação rápida de um rio.

Aplicações clínicas e avaliação

1. Inundações após 2 semanas de chuvas intensas em Tooele, Utah, precederam uma alta taxa de diarreia. *Giardia intestinalis* foi isolada de 25% dos pacientes. Um estudo comparativo de uma cidade a cerca de 100 km de distância mostrou que 2,9% das 103 pessoas entrevistadas apresentavam diarreia. Tooele tem um sistema municipal de tratamento de água e uma estação municipal de tratamento de esgoto. Explique as causas prováveis da epidemia e quais os métodos para interrompê-la. O que um teste para coliformes fecais indicaria?

2. O processo de biorremediação mostrado na fotografia é usado para remover benzeno e outros hidrocarbonetos de solos contaminados por petróleo. Os canos são utilizados para adicionar nitratos, fosfatos, oxigênio ou água. Por que cada um deles é adicionado? Por que nem sempre é necessária a adição de bactérias?

Na clínica

Como enfermeira(o) do Serviço de Inteligência para Epidemias do CDC, você recebeu a notificação da existência de dois pacientes em Minnesota com listeriose. Você consulta o banco de dados e encontra 3 outros casos em Illinois, Indiana e Ohio. Você confirma que todos os 5 consumiram um queijo Brie macio-amadurecido oriundo do mesmo produtor. Leite pasteurizado foi utilizado na produção do leite, e uma solução de vinho-vinagre foi pincelada no queijo diariamente durante a fermentação.

Dica: leia sobre a microbiologia dos alimentos nas páginas 795 a 801.

28

Microbiologia industrial e aplicada

No Capítulo 27, vimos que os micróbios são um fator essencial em muitos fenômenos naturais que tornam possível a vida na Terra. Neste capítulo, veremos como os microrganismos são aproveitados em aplicações úteis, como na produção de alimentos e produtos industriais. Muitos desses processos – principalmente a fabricação de pães, vinhos, cervejas e queijos – têm suas origens perdidas na história.

A civilização moderna, com sua grande população urbana, não poderia ser mantida sem os métodos de conservação de alimentos. Na verdade, a civilização surgiu somente depois que a agricultura produziu um suprimento estável de alimentos por ano, de modo que as pessoas foram capazes de abandonar a vida nômade do tipo caça e coleta.

No Capítulo 9, discutimos as aplicações dos microrganismos geneticamente modificados, que estão na vanguarda do nosso conhecimento sobre a biologia molecular. Muitas dessas aplicações são agora essenciais para a indústria moderna. (Ver quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 1, p. 3.) Neste capítulo, exploraremos a produção microbiana de alimentos, fármacos e produtos químicos. O Caso clínico mostra o papel dos microbiologistas em assegurar que patógenos, como a *Salmonella* (na fotografia), não estejam presentes nos alimentos.

Salmonella* sorovar *enterica

Microbiologia dos alimentos

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **28-1** Descrever a deterioração termofílica anaeróbia e a deterioração por acidez plana por bactérias mesofílicas.
- **28-2** Comparar e distinguir preservação industrial de alimentos por enlatamento, empacotamento asséptico, radiação e altas pressões.
- **28-3** Nomear quatro atividades benéficas dos microrganismos.

Muitos dos métodos de preservação de alimentos utilizados atualmente provavelmente foram descobertos ao acaso nos séculos passados. As pessoas nas culturas primitivas observaram que carnes secas e peixes curados resistiam ao processo de deterioração. Os nômades devem ter observado que o leite azedo dos animais continuava resistindo à decomposição e ainda assim se mantinha palatável. Além disso, se o coalho do leite azedo fosse pressionado para remover o líquido e deixado para maturar (na verdade, a produção de queijo), ele seria preservado de maneira mais eficiente e com sabor mais agradável. Os fazendeiros logo aprenderam que, se os grãos fossem mantidos secos, não mofariam.

Alimentos e doenças

À medida que mais alimentos são preparados em instalações centrais e amplamente distribuídos, é cada vez mais provável que os alimentos, como os suprimentos de águas municipais, possam ser uma fonte de surtos de disseminação de doenças. Para minimizar o potencial de surtos de doenças, as comunidades norte-americanas estabeleceram agências locais cujo papel é inspecionar laticínios e restaurantes. A Food and Drug Administration (FDA) e o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) também mantêm um sistema de inspetores em portos e instalações centrais de processamento. Um recente desenvolvimento nesse campo foi a introdução do sistema de **Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle** (**APPCC**), que se destina a garantir a segurança dos alimentos "da fazenda ao garfo." Antes da introdução do sistema APPCC, o principal papel das agências governamentais era coletar amostras para identificar alimentos contaminados. Essa amostragem para identificar contaminação ainda é realizada, mas o sistema APPCC foi desenvolvido para prevenir contaminações por meio da identificação dos pontos em que os alimentos apresentam maior probabilidade de serem contaminados por microrganismos patogênicos. O monitoramento desses pontos de controle pode impedir que os microrganismos sejam introduzidos ou, se estiverem presentes, interromper sua proliferação. Por exemplo, o sistema APPCC pode identificar as etapas durante o processamento nas quais as carnes são mais propensas a serem contaminadas pelos conteúdos intestinais dos animais. O sistema APPCC também necessita do monitoramento das temperaturas adequadas para destruir os patógenos durante o processamento e das temperaturas adequadas de armazenamento para prevenir a reprodução dos microrganismos.

Alimentos enlatados industrialmente

No Capítulo 7, você aprendeu que preservar alimentos aquecendo recipientes adequadamente vedados, como conservas domésticas, não é difícil. O desafio na produção de conservas comerciais é a utilização das quantidades adequadas de calor, necessárias para destruir os organismos deteriorantes e os micróbios perigosos, como a bactéria formadora de endósporos, *Clostridium botulinum*, sem comprometer a aparência e a palatabilidade do alimento. Assim, muitas pesquisas são realizadas para determinar o aquecimento mínimo exato que atingirá os dois objetivos.

O enlatamento de produtos industriais é muito mais sofisticado tecnicamente que o enlatamento caseiro (**Figura 28.1**). Produtos enlatados industrialmente passam por uma **esterilização comercial** por meio de vapor sob pressão em uma grande **retorta**, que funciona com os mesmos princípios de uma autoclave (ver Figura 7.2, p. 181). A esterilização comercial deve destruir endósporos de *C. botulinum* e não é tão rigorosa quanto a esterilização completa. A razão é que se os endósporos de *C. botulinum* forem destruídos, qualquer outra bactéria responsável por uma deterioração significativa ou que seja patogênica também será destruída.

Para garantir a esterilização comercial, uma quantidade suficiente de calor é aplicada no **tratamento 12D** (12-reduções decimais, ou *cozimento botulínico*), para que uma população hipotética de endósporos de *C. botulinum* seja reduzida por 12 ciclos logarítmicos. (Ver Figura 7.1 e Tabela 7.2, p. 178.) Isso significa que, se existirem 10^{12} (1.000.000.000.000) endósporos em uma lata, após o tratamento haverá somente um sobrevivente. Uma vez que 10^{12} correspondem a uma população muito alta e improvável, esse tratamento é considerado bastante seguro. Algumas bactérias termofílicas formadoras de endósporos têm endósporos que são mais resistentes ao tratamento térmico do que os de *C. botulinum*. Entretanto, essas bactérias são termófilos obrigatórios e, em geral, permanecem dormentes em temperaturas abaixo de 45°C. Portanto, elas não são um problema de deterioração em temperaturas normais de armazenamento.

Deterioração de alimentos enlatados

Se alimentos enlatados são submetidos a altas temperaturas, como em um caminhão sob sol quente ou próximo a um radiador a vapor, as bactérias termofílicas que frequentemente sobrevivem à esterilização comercial podem germinar e crescer. A **deterioração termofílica anaeróbia** é, portanto, uma causa bastante comum de deterioração de alimentos enlatados de baixa acidez. A lata, muitas vezes, pode estufar com o gás e seu

Caso clínico: Dr. Chang e a fábrica de chocolates

O Dr. Derrick Chang do CDC é notificado pelo PulseNet, a Rede Nacional de Subtipagem Molecular de Vigilância de Doenças Transmissíveis por Alimentos. O PulseNet identificou um aumento de *Salmonella typhimurium* geneticamente idênticas nos Estados Unidos. Esse aumento demonstra 120 isolados de 23 Estados nos últimos 60 dias.

O que está causando este surto? Leia mais para descobrir.

795 797 801 804 806 807

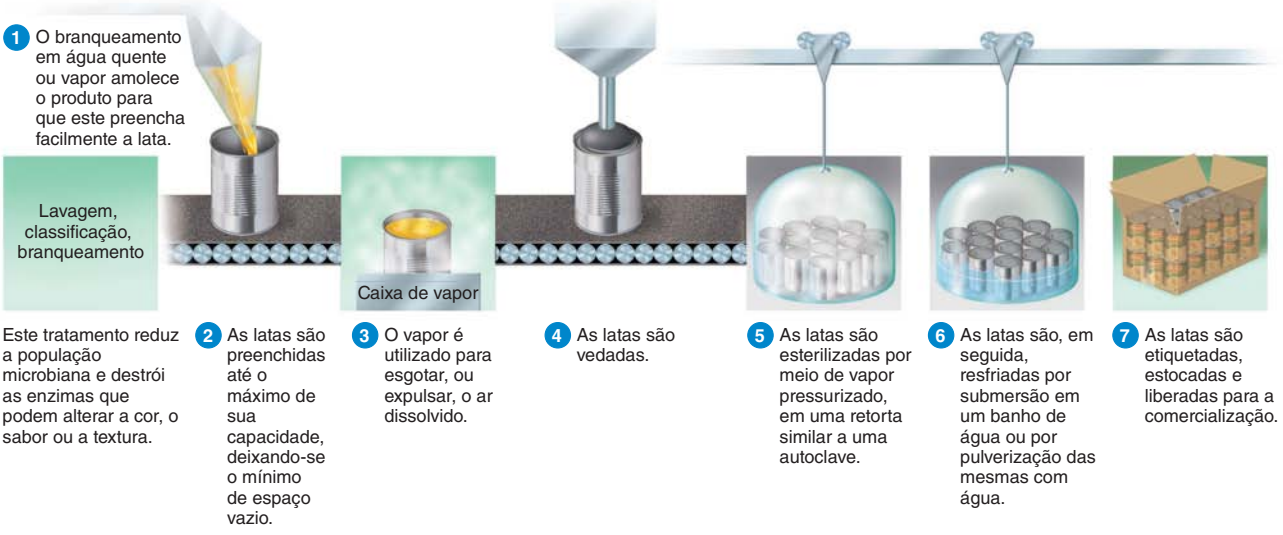


Figura 28.1 O processo de esterilização comercial no enlatamento industrial.

P Como a esterilização comercial difere da esterilização completa?

conteúdo ter o pH diminuído, assim como apresentar um odor azedo. Várias espécies termofílicas de *Clostridium* podem causar esse tipo de deterioração. Quando a deterioração termofílica ocorre, mas a lata não estufa com a produção de gás, ela é denominada **deterioração por acidez plana**. Esse tipo de deterioração é causado por organismos termofílicos, como *Geobacillus stearothermophilus*, encontrado no amido e em açúcares utilizados na preparação de alimentos. Muitas indústrias têm padrões para os números permitidos dessas bactérias termofílicas nas matérias-primas. Os dois tipos de deterioração ocorrem apenas quando as latas são estocadas em temperaturas mais elevadas que as normais, o que permite o crescimento de bactérias cujos endósporos não são destruídos pelo processamento normal.

Bactérias mesofílicas podem deteriorar alimentos enlatados se eles não forem processados corretamente ou se as latas apresentarem vazamentos. Falhas no processamento geralmente resultam em deterioração por bactérias formadoras de endósporos; a presença de bactérias não formadoras de endósporos sugere fortemente que as latas vazaram. Latas com vazamento com frequência são contaminadas durante o resfriamento após seu processamento pelo calor. As latas quentes são pulverizadas com água resfriada ou passam por uma canaleta cheia de água. No resfriamento das latas, forma-se um vácuo em seu interior, e a água externa pode ser sugada através de um buraco no selante amolecido pelo calor na tampa amassada (**Figura 28.2**). As bactérias contaminantes presentes na água de resfriamento entram na lata juntamente com a água. A deterioração oriunda de falhas no processamento ou do vazamento da lata pode produzir odores de putrefação, pelo menos em alimentos com alto teor de proteínas, e ocorre em temperaturas normais de armazenamento. Nesses tipos de deterioração, existe sempre a possibilidade de que a bactéria do botulismo esteja presente.

Alguns alimentos ácidos, como tomates ou conservas de frutas, são preservados pelo processamento em temperaturas de 100°C ou abaixo. A razão é que os únicos organismos deteriorantes que cresceriam nesses alimentos ácidos são facilmente mortos em temperaturas de até 100°C. Os microrganismos são, principalmente, fungos filamentosos, leveduras e certas bactérias vegetativas.

Figura 28.2 A construção de uma lata metálica. Observe a construção da costura da lata, que foi implementada aproximadamente em 1904. Durante o resfriamento após a esterilização (ver Figura 28.1, etapa 6), o vácuo formado na lata pode permitir a penetração de microrganismos contaminantes no interior da lata juntamente com a água.

P Por que a lata não é selada antes de ser colocada na caixa de vapor?

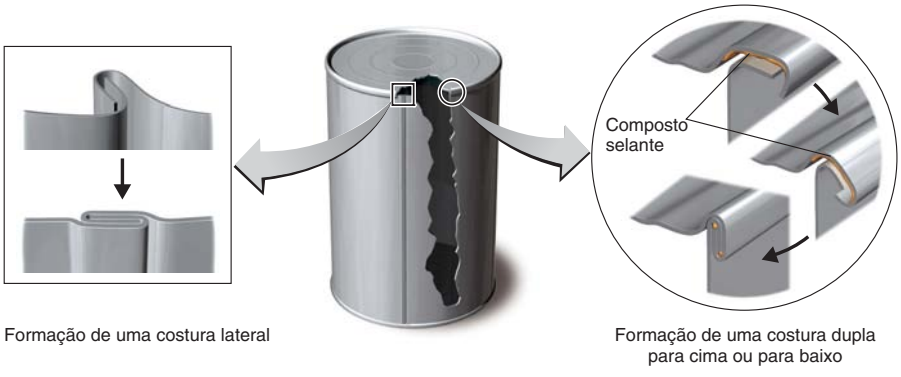


TABELA 28.1 Doses aproximadas de radiação necessárias para destruir vários organismos (os príons não são afetados)

Organismos	Dose (kGy)*
Animais superiores (corpo inteiro)	0,005 a 0,1
Insetos	0,01 a 1
Bactérias não formadoras de endósporos	0,5 a 10
Endósporos bacterianos	10 a 50
Vírus	10 a 200

*Gray é a medida de radiação ionizante; kGy é 1.000 Grays.
Fonte: J. Farkas, "Physical Methods of Food Preservation," em *Food Microbiology:* Fundamentals and Frontiers, 2ª ed., M.P. Doyle et al. (eds) (Washington, DC: ASM Press, 2001.)

Os problemas ocasionais em alimentos ácidos se desenvolvem devido a alguns organismos que são tanto resistentes ao calor quanto ácido-tolerantes. Exemplos de fungos resistentes ao calor são *Byssochlamys fulva*, que produz um *ascósporo resistente ao calor*, e alguns fungos filamentosos, sobretudo espécies de *Aspergillus*, que, algumas vezes, produzem corpos resistentes especializados, chamados de *escleródios.* A bactéria formadora de esporos, *Bacillus coagulans*, é incomum, tendo em vista que é capaz de crescer em um pH de cerca de 4.

Empacotamento asséptico

A utilização do **empacotamento asséptico** para a preservação de alimentos tem aumentado. Os pacotes, em geral, são feitos de alguns materiais que não toleram o tratamento térmico convencional, como o papel laminado ou o plástico. Os materiais de empacotamento vêm em rolos contínuos, que são colocados em um aparelho que esteriliza o material com uma solução de peróxido de hidrogênio quente, algumas vezes acrescida de luz ultravioleta (UV). Recipientes de metal podem ser esterilizados por vapores superaquecidos ou outros métodos de altas temperaturas. Feixes de elétrons de alta energia também podem ser utilizados para esterilizar materiais de empacotamento. Enquanto ainda em ambiente estéril, o material é moldado dentro das embalagens, as quais são preenchidas com alimentos líquidos que foram convencionalmente esterilizados pelo calor. A embalagem preenchida não é esterilizada depois de ser selada.

Radiação e preservação de alimentos industriais

É reconhecido que a radiação é letal para os microrganismos; na verdade, uma patente foi obtida na Grã-Bretanha, em 1905, para o uso de radiação ionizante para melhorar as condições dos gêneros alimentícios. Os raios X foram especificamente recomendados, em 1921, como forma de inativar larvas na carne de porco causadoras de triquinelose. A radiação ionizante inibe a síntese de DNA e efetivamente previne a reprodução de microrganismos, insetos e plantas. A radiação ionizante normalmente é raios X ou raios gama produzidos pelo cobalto-60 radioativo. Até certos níveis de energia, elétrons de alta energia produzidos por aceleradores de elétrons também são utilizados. A principal diferença prática é a capacidade de penetração. Essas fontes inativam os organismos-alvo e *não* induzem a radioatividade em alimentos ou no material embalado. As doses de radiação relativa necessárias para destruir vários organismos são mostradas na **Tabela 28.1**. A radiação é medida em *Grays*, nome dado em homenagem a um dos primeiros radiologistas – geralmente em termos de milhares de Grays, abreviado como kGy.

- *Doses baixas de radiação* (*menos de 1 kGy*) são utilizadas para matar insetos (desinfestação) e inibir o aparecimento de brotos, como nas batatas estocadas. Da mesma forma, podem ser usadas para retardar o processo de amadurecimento de frutas durante a estocagem.
- *Doses de pasteurização* (*1 a 10 kGy*) podem ser usadas em carnes bovinas e aves para eliminar ou reduzir significativamente o número de bactérias patogênicas específicas.
- *Altas doses* (*maiores que 10 kGy*) são usadas para esterilizar, ou no mínimo reduzir significativamente, a população bacteriana em vários tipos de especiarias. Especiarias, com frequência, são contaminadas com 1 milhão ou mais de bactérias por grama, embora esses valores normalmente não sejam considerados perigosos para a saúde.

O uso especializado da irradiação tem sido empregado na esterilização de carnes consumidas por astronautas norte-americanos, e algumas unidades de saúde têm utilizado seletivamente a irradiação para esterilizar alimentos ingeridos por pacientes imunocomprometidos. Milhões de aparelhos médicos implantados, como marca-passos, são irradiados. Os alimentos irradiados nos Estados Unidos são marcados com o símbolo radura e um aviso impresso. Infelizmente, esse símbolo muitas vezes tem sido interpretado como advertência, em vez da descrição de um processo de tratamento aprovado ou preventivo. Na verdade, ali-

Caso clínico

O Dr. Chang inicia um estudo de caso-controle com representantes dos departamentos de saúde dos Estados que relataram infecções por *S. typhimurium*. Quinze itens, suspeitos de serem possíveis veículos de infecção com base nas investigações dos casos individuais, foram listados. As autoridades estaduais determinaram se cada item suspeito foi utilizado ou consumido pela pessoa infectada no período de 3 dias antes do início da doença. A família de cada paciente elegeu dois controles da vizinhança, da mesma idade e gênero do paciente. Os controles foram entrevistados da mesma forma que os pacientes, com a exceção de que eles foram questionados sobre o uso ou consumo dos 15 itens suspeitos durante o mês anterior. Alguns dos dados coletados são apresentados na tabela.

Bolas de chocolate embrulhadas em papel alumínio	Casos	Controles
Consumiram	38	12
Não consumiram	7	79

Calcule o risco relativo para este item alimentar.
(Dica: ver p. 717)

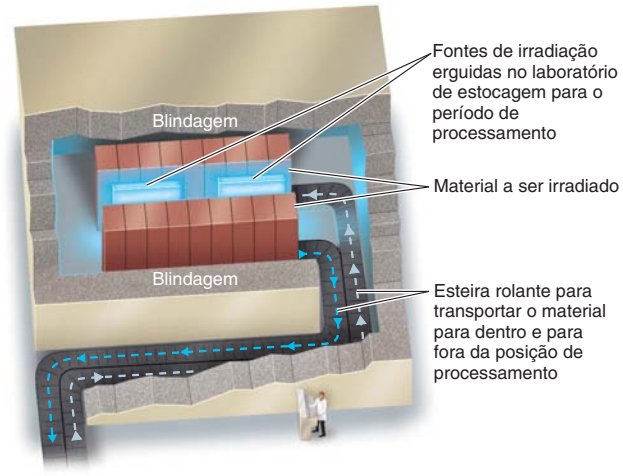


Figura 28.3 Um equipamento de irradiação por raios gama. É apresentado o caminho do material a ser irradiado.

P Micro-ondas podem ser utilizadas para esterilizar alimentos?

mentos irradiados não são radioativos; considere que a mesa de raios X em um hospital não se torna radioativa após exposições diárias a radiações ionizantes. Recentemente, a FDA permitiu, mediante aprovação específica, a substituição do termo "irradiação" por "pasteurização".

Quando a profundidade de penetração da irradiação é um requisito, o método preferencial é a irradiação por raios gama produzida por cobalto-60. Entretanto, esse tipo de tratamento exige várias horas de exposição em isolamento atrás de paredes de proteção (**Figura 28.3**).

Aceleradores de elétrons de alta energia (**Figura 28.4**) são muito mais rápidos e esterilizam em poucos segundos, mas esse tratamento tem baixo poder de penetração e é indicado somente para carnes e bacon fatiados ou produtos finos semelhantes. Além disso, os objetos plásticos utilizados em microbiologia geralmente também são esterilizados dessa forma. Outra aplicação recente é a irradiação de cartas para eliminar microrganismos com potencial para bioterrorismo, como os endósporos do antraz.

Preservação de alimentos por alta pressão

Um avanço recente no campo da preservação dos alimentos é a utilização de uma técnica de processamento de alta pressão (*pascalização*). Alimentos embalados, como frutas, carnes finas e tiras de frango pré-cozidas, são submergidos em tanques de água pressurizada. A pressão pode alcançar 87 mil libras por polegadas ao quadrado (psi) – algo equivalente a três elefantes em pé sobre uma moeda de dez centavos. Esse processo elimina muitas bactérias, como *Salmonella*, *Listeria* e linhagens patogênicas de *E. coli*, interrompendo muitas funções celulares. Também destrói microrganismos não patogênicos que tendem a diminuir a vida útil dos produtos.

Devido ao fato de esse processo não exigir o uso de aditivos, ele não requer aprovação regulamentar. Ele tem a vantagem de preservar as cores e os sabores dos alimentos melhor do que outros métodos e não gerar preocupações com relação aos efeitos da irradiação.

O papel dos microrganismos na produção de alimentos

No final do século XIX, os microrganismos utilizados na produção de alimentos foram cultivados em cultura pura pela primeira vez. Esse desenvolvimento rapidamente levou a um melhor entendimento das relações entre microrganismos específicos e seus produtos e atividades. Esse período pode ser considerado o início da microbiologia industrial de alimentos. Por exemplo, uma vez compreendido que certas leveduras, quando cultivadas em determinadas condições, poderiam produzir cerveja e que determinadas bactérias poderiam deteriorar esta cerveja, os cervejeiros puderam controlar melhor a qualidade de seus produtos. Indústrias específicas tornaram-se ativas na pesquisa em microbiologia e selecionaram alguns microrganismos por suas qualidades especiais. A indústria cervejeira investigou extensivamente o isolamento e a identificação de leveduras e selecionou aquelas que poderiam produzir mais álcool. Nesta seção, discutiremos o papel dos microrganismos na produção de vários alimentos comuns.

Queijo

Os Estados Unidos lideram a produção mundial de queijos, com milhares de toneladas a cada ano. Embora existam muitos tipos de queijos, todos necessitam da formação de um **coalho**, o qual pode ser separado da fração líquida principal, ou **soro do leite**

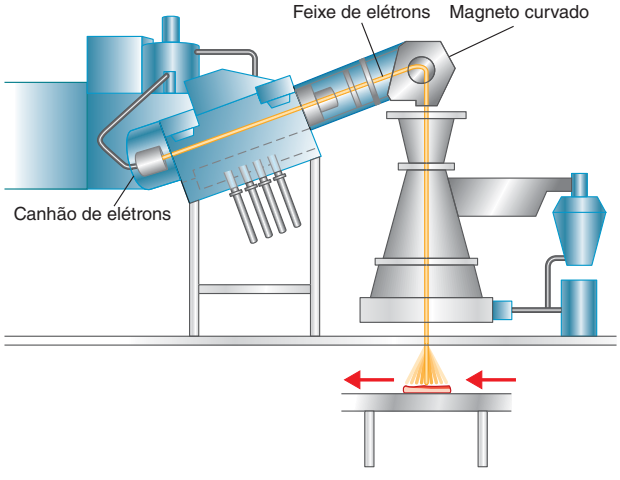


Figura 28.4 Acelerador de feixe de elétrons. Estas máquinas geram um feixe de elétrons que é acelerado através de um longo tubo por eletromagnetos de carga oposta. No desenho, o feixe de elétrons é desviado por um "magneto curvado". Ele serve para desviar os elétrons de níveis de energia indesejados, fornecendo um feixe de energia uniforme. O feixe vertical varre o alvo para a frente e para trás à medida que passa por ele. O poder de penetração do feixe é limitado: se o material-alvo tiver espessura equivalente à da água, o limite máximo de penetração é de aproximadamente 3,9 cm. Por outro lado, os raios X penetrarão cerca de 23 cm.

P Elétrons de alta energia são radiação ionizante?

(**Figura 28.5**). O coalho é constituído de uma proteína, a **caseína**, e, em geral, é é formado pela ação de uma enzima, **renina** (ou quimosina), a qual é auxiliada pelas condições ácidas fornecidas por determinadas bactérias produtoras de ácido láctico. As bactérias láticas inoculadas também fornecem os sabores e aromas característicos dos produtos lácteos fermentados durante o processo de maturação. O coalho passa por um processo de maturação microbiana, exceto no caso de alguns queijos não curados, como a ricota e o queijo cottage.

Os queijos geralmente são classificados por sua consistência, produzida durante o processo de maturação. Quanto maior a perda da umidade e mais compactado for o coalho, mais firme é o queijo.

Os queijos firmes cheddar e suíço são maturados pelo crescimento anaeróbio das bactérias ácido lácticas em seu interior. Essa rigidez no interior do queijo maturado pode ser bem grande. Quanto maior o tempo de incubação, maior a acidez e mais acentuado o sabor do queijo. Uma espécie de *Propionibacterium* produz dióxido de carbono, que forma os buracos no queijo suíço. Queijos semimacios, como o Limburger, são maturados por bactérias e outros organismos contaminantes que crescem na superfície. O queijo azul e o Roquefort são maturados por fungos *Penicillium* inoculados no queijo. A textura do queijo é macia o bastante para que uma quantidade adequada de oxigênio possa atingir os fungos aeróbios. O crescimento dos fungos *Penicillium* é visível na forma de manchas azul-esverdeadas no queijo. O Camembert, um queijo macio, é curado em pequenos pacotes, de forma que a enzima do *Penicillium* que está crescendo aerobiamente na superfície difundir-se-á no queijo, permitindo a maturação. O quadro Aplicações da microbiologia, página 801, descreve uma utilização do soro do leite que é produzido como um subproduto pela indústria de laticínios.

Outros produtos lácteos

A *manteiga* é produzida a partir da nata do leite, a qual é batida até que os glóbulos de gordura sejam separados do *leitelho* líquido. O sabor e o aroma típicos da manteiga e do leitelho são devidos ao *diacetil*, uma combinação de duas moléculas de ácido acético, que é um produto metabólico final da fermentação de algumas bactérias ácido lácticas. Hoje, o leitelho comercializado não é um subproduto da fabricação da manteiga, mas é produzido pela inoculação do leite desnatado com bactérias que formam ácido láctico e diacetil. O *creme azedo cultivado* é feito de creme inoculado com microrganismos semelhantes àqueles utilizados para fabricar o leitelho.

O iogurte, laticínio ligeiramente ácido, é encontrado em todo o mundo e é popular nos Estados Unidos. O iogurte comercial é feito de leite, do qual pelo menos um quarto da água é evaporado em uma panela a vácuo. O leite espesso resultante é inoculado com uma cultura mista de *Streptococcus thermophilus*, principalmente para a produção de ácido, e *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, para contribuir com o sabor e o aroma. A temperatura da fermentação é de cerca de 45°C por várias horas; durante esse tempo, *S. thermophilus* cresce excessivamente e supera a população de *L. d. bulgaricus.* A manutenção de um equilíbrio adequado entre os microrganismos produtores de sabor e de ácido é o segredo da fabricação do iogurte.

O leite foi coagulado pela ação da renina (formando o coalho) e é inoculado com bactérias de maturação para agregar sabor e acidez ao produto. O coalho é cortado em pequenos cubos para facilitar a drenagem eficiente do soro do leite.

Figura 28.5 Fabricação do queijo cheddar.

P Na produção do queijo existem bactérias vivas no produto final?

Kefir e *kumiss* são bebidas à base de leite fermentado populares na Europa Oriental. As bactérias produtoras de ácido lático utilizadas normalmente são suplementadas com leveduras fermentadoras de lactose, para dar a essas bebidas um teor alcoólico de 1 a 2%.

Fermentações não lácteas

Historicamente, a fermentação do leite permitiu que os laticínios fossem armazenados e, então, consumidos muito depois. Outras fermentações microbianas foram usadas para tornar certas plantas comestíveis. Por exemplo, os povos pré-colombianos das Américas Central e do Sul aprenderam a fermentar os grãos de cacau antes do consumo. Os produtos microbianos liberados durante a fermentação produzem o sabor do chocolate.

Os microrganismos também são utilizados na cozinha, principalmente na produção de pães. Os açúcares na massa do pão são fermentados pelas leveduras. A espécie de levedura utilizada para produzir pães é a *Saccharomyces cerevisiae*. Essa mesma espécie de levedura é utilizada na produção de cerveja a partir de grãos e na fermentação de vinhos a partir de uvas. (Em determinado momento, *S. cerevisiae* foi classificada em múltiplas espécies, como *S. pastorianus*, *S. uvarum* e *S. c. ellipsoideus*; esses e alguns outros nomes de espécies são frequentemente encontrados na literatura mais antiga.) *S. cerevisiae* é capaz de crescer facilmente sob condições tanto aeróbias quanto anaeróbias, embora, ao contrário das bactérias anaeróbias facultativas, como a *E. coli,* elas não podem crescer em condições anaeróbias indefinidamente. Diversas linhagens de *S. cerevisiae* se desenvolveram ao longo dos séculos e estão altamente adaptadas a determinadas utilizações em processos fermentativos.

Condições anaeróbias para a produção de etanol por leveduras são obrigatórias para a produção de bebidas alcoólicas. Na fabricação de pães, o dióxido de carbono forma as bolhas típicas de pães fermentados. As condições aeróbias favorecem a produção de dióxido de carbono e são estimuladas o máximo possível. Essa é a razão pela qual a massa de pão é amassada re-

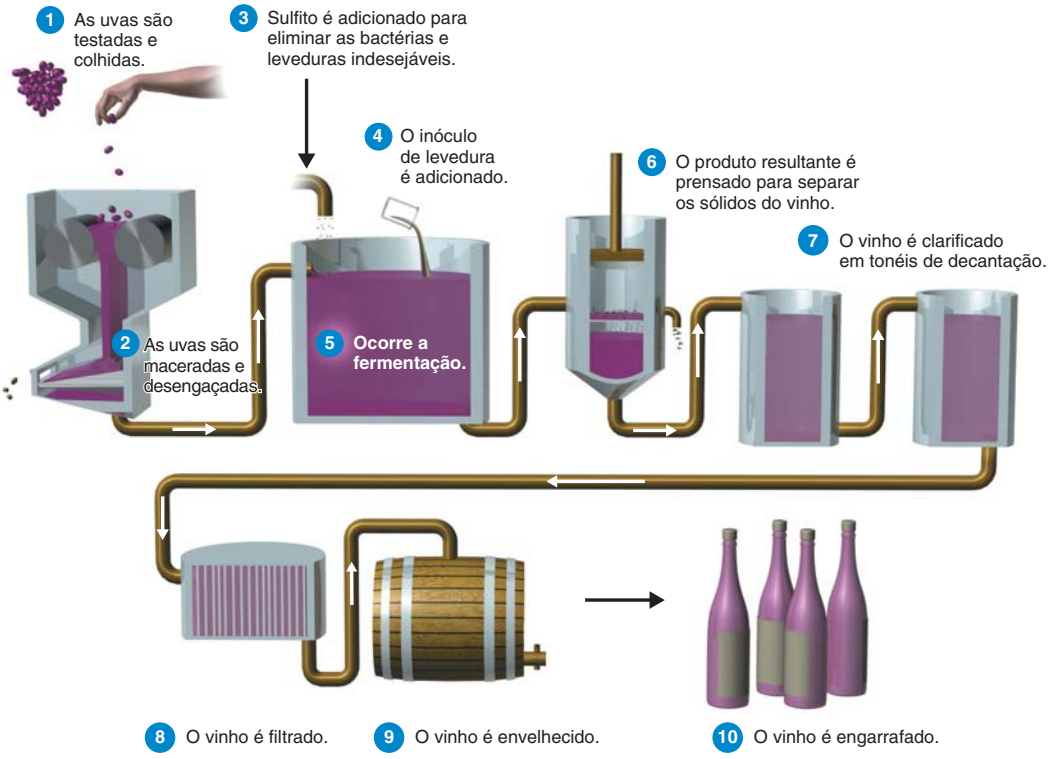


Figura 28.6 As etapas básicas da fabricação do vinho tinto. Para o vinho branco, a prensagem das uvas antecede a fermentação, de modo que a cor não é extraída do material sólido.

P O que acontece se ocorre entrada de ar na etapa 5? E na etapa 10?

petidamente. Todo o etanol produzido evapora durante o tempo em que o pão é assado. Em alguns pães, como os de centeio ou de massa azeda, o desenvolvimento de bactérias láticas produz um sabor azedo típico.

A fermentação também é utilizada na produção de alimentos, como *chucrute*, *picles*, *azeitonas*, e mesmo chocolate e café, nos quais os grãos são submetidos a uma etapa de fermentação.

Bebidas alcoólicas e vinagre

Os microrganismos são utilizados na produção de quase todas as bebidas alcoólicas. As cervejas são produzidas a partir da fermentação do amido de cereais por leveduras. A **cerveja** é fermentada lentamente pelas linhagens de leveduras que permanecem no fundo dos tanques (*leveduras de fundo*). A cerveja Ale tem uma fermentação relativamente rápida, a uma temperatura elevada, com linhagens de leveduras que normalmente formam grupos que flutuam até o topo devido ao CO_2 (*leveduras de topo*). Como as leveduras não são capazes de fermentar o amido diretamente, o amido dos grãos deve ser convertido em glicose e maltose, que podem ser fermentadas pelas leveduras em etanol e dióxido de carbono. Nessa conversão, chamada de **maltagem,** os grãos contendo amido, como a maltagem da cevada, são colocados para germinar e, então, são secos e moídos. Este produto, denominado **malte**, tem enzimas degradadoras de amido (amilases) que convertem o amido dos cereais em carboidratos, que, podem ser fermentados pelas leveduras. Cervejas *light* usam amilases ou linhagens selecionadas de leveduras para converter maior quantidade do amido em glicose e maltose fermentável, resultando em menos carboidratos e mais álcool. A cerveja é, então, diluída para atingir uma porcentagem alcoólica na faixa habitual. O **saquê**, o vinho de arroz japonês, é feito a partir do arroz sem a maltagem, uma vez que o fungo *Aspergillus* é inicialmente utilizado para converter o amido do arroz em açúcares que podem ser fermentados. (Ver discussão sobre o koji, p. 804.) Para as *bebidas alcoólicas destiladas*, como *uísque*, *vodca* e *rum*, os carboidratos obtidos a partir dos grãos de cereais, batatas e melado são fermentados até álcool. O álcool é, então, destilado para a produção de bebidas alcoólicas concentradas.

Os *vinhos* são produzidos a partir de frutas, comumente uvas, que contêm açúcares que as leveduras podem utilizar diretamente para a fermentação; a maltagem é desnecessária na produção do vinho. As uvas normalmente não necessitam da adição de açúcares, mas outras frutas devem ser suplementadas com açúcares para garantir a produção suficiente de álcool. As etapas da produção de vinho são apresentadas na **Figura 28.6**. As bactérias ácido-lácticas são importantes quando o vinho é feito de uvas que são especialmente ácidas devido a altas concentrações de ácido málico. Essas bactérias convertem o ácido málico em ácido láctico mais fraco, em um processo chamado de **fermentação malolática**. O resultado é um vinho menos ácido, que apresenta um sabor melhor do que se fosse produzido de outra forma.

Produtores que deixaram vinho exposto ao ar perceberam que ele azedava devido ao crescimento de bactérias aeróbias que convertem o etanol do vinho em ácido acético.

APLICAÇÕES DA MICROBIOLOGIA

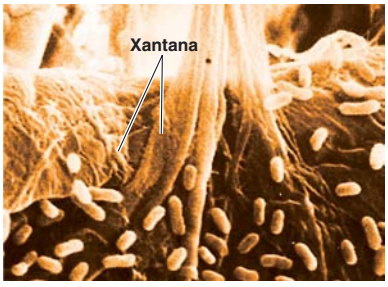
De doenças de plantas a xampus e molhos para saladas

Xanthomonas campestris é um bacilo gram-negativo que causa uma doença chamada de podridão negra na raiz das plantas. Depois de acessar os tecidos vasculares das plantas, a bactéria usa a glicose transportada nos tecidos para produzir uma substância pegajosa, semelhante a uma goma. Essa substância se acumula para formar massas gomosas, as quais, eventualmente, bloqueiam o transporte de nutrientes das plantas. A goma que forma essas massas, a xantana, é composta de um polímero de manose de alto peso molecular (ver fotografia).

Em contrapartida com seus efeitos nas plantas, as xantanas não têm efeito adverso quando ingeridas por seres humanos. Assim, a xantana pode ser utilizada como um espessante em laticínios molhos para saladas, cosméticos, cremes frios e xampus.

O norte-americano consome em média mais de 13 kg de queijo anualmente, e cada 2 kg de queijo produz cerca de 4 L do líquido do subproduto, chamado de soro. Quando pesquisadores do Departamento de Agricultura dos EUA (USDA, de U.S. Department of Agriculture) quiseram descobrir algum produto útil que pudesse ser fabricado a partir do soro do leite, eles logo pensaram em transformá-lo em xantana. Entretanto, como o soro é principalmente água e lactose, os pesquisadores tiveram de descobrir como *X. campestris* produz xantana utilizando lactose em vez de glicose.

Um grupo de pesquisa trabalhando com o USDA na empresa de produtos químicos Stauffer utilizou um enriquecimento baseado na satisfação de duas premissas: que a bactéria cresça no soro e que ela produza xantana. Inicialmente, eles inocularam *X. campestris* em um meio de soro e incubaram por 24 horas. Então, transferiram um inóculo desta cultura para um frasco de caldo de lactose, para selecionar as células que utilizam lactose. A linhagem não tinha que produzir xantana a partir desse caldo; ela tinha apenas que crescer e utilizar lactose. A linhagem que utilizou lactose foi isolada por meio de transferências seriadas, e foi selecionada aquela linhagem com melhor habilidade de crescimento. Depois da incubação por 10 dias, um inóculo foi transferido para outro frasco de caldo de lactose, e o procedimento foi repetido mais duas vezes. Quando transferidas para um frasco com meio de soro de leite, as bactérias capazes de utilizar lactose multiplicaram-se no soro, e a cultura tornou-se extremamente viscosa – a xantana estava sendo produzida.



***Xanthomonas campestris* produzindo uma xantana pegajosa.**

Caso clínico

A doença devido a infecção por *S. typhimurium* está altamente associada com o consumo de bolas de chocolate embrulhadas em papel alumínio (risco relativo = 9,3). O Dr. Chang inicia ensaios ambientais e faz um rastreamento, a fim de localizar a fonte da contaminação. Com a ajuda de entrevistas com os familiares e da análise das faturas guardadas, os investigadores identificaram o item de chocolate em específico (identificado pelo código de barras do fabricante). Os laboratórios do Departamento de Saúde do Estado encontraram pelo menos 22 dessas amostras de chocolate contendo *S. typhimurium*.

Como o Dr. Chang encontrará a fonte da contaminação?

795 797 801 804 806 807

O resultado é o *vinagre*. O processo é agora utilizado intencionalmente para produzir vinagre. O etanol é inicialmente produzido pela fermentação anaeróbia de carboidratos pelas leveduras. Ele é, então, oxidado em condições aeróbias em ácido acético pelas bactérias produtoras de ácido acético dos gêneros *Acetobacter* e *Gluconobacter*.

O resultado final foi um processo no qual 40 g/L do soro em pó foram convertidos em 30 g/L de goma de xantana. Uma rápida observação dos rótulos dos produtos nos supermercados de sua vizinhança demonstrará o quão bem-sucedido foi esse projeto.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- O botulismo é um grande perigo para a deterioração de enlatados sob condições termofílicas ou mesofílicas? **28-1**
- No enlatamento de alimentos geralmente são utilizadas latas de metal. Que tipo de embalagem é utilizado para o empacotamento asséptico de alimentos? **28-2**
- Os queijos Roquefort e azul são caracterizados por manchas azul-esverdeadas. O que são essas manchas? **28-3**

Microbiologia industrial

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- **28-4** Definir *fermentação industrial* e *biorreator*.
- **28-5** Diferenciar metabólitos primários e secundários.
- **28-6** Descrever o papel dos microrganismos na indústria de produtos químicos e farmacêuticos.
- **28-7** Definir *bioconversão* e listar as suas vantagens.
- **28-8** Descrever os biocombustíveis que podem ser produzidos por microrganismos.

Os usos industriais da microbiologia tiveram início com a fermentação de alimentos em larga escala, que produziu ácido láctico a partir dos laticínios e etanol a partir da cerveja. Essas duas substâncias químicas também se mostraram úteis em muitos processos industriais não relacionados à produção de alimentos. Durante a Primeira e Segunda Guerra Mundial, a

fermentação microbiana e tecnologias similares foram usadas na produção de armamentos relacionados com componentes químicos, como o glicerol e a acetona. A microbiologia industrial atual utiliza grande parte dessa tecnologia desenvolvida para produzir antibióticos, após a Segunda Guerra Mundial. Existe um interesse renovado em algumas dessas fermentações microbianas clássicas, principalmente se elas puderem ser utilizadas como matérias-primas, produtos que são renováveis, ou, idealmente, se puderem utilizar produtos que de outra forma seriam desperdiçados.

Nos últimos anos, a microbiologia industrial foi revolucionada pela **biotecnologia**, a aplicação de organismos geneticamente modificados. Um exemplo de um *biossensor* produzido por engenharia genética para detectar poluição é explicado no quadro Aplicações da microbiologia, na página 783. No Capítulo 9, discutimos os métodos de produção desses organismos modificados utilizando a tecnologia do DNA recombinante e descrevemos alguns dos produtos deles derivados.

Tecnologia das fermentações

A fabricação industrial de produtos microbianos normalmente envolve fermentações. A *fermentação industrial* é um cultivo em larga escala de microrganismos ou outras células únicas para produzir substâncias de valor comercial. Discutimos os exemplos mais familiares: as fermentações anaeróbias de alimentos utilizadas nas indústrias de produção de laticínios, cervejas e vinhos. Muitas dessas tecnologias, com a adição frequente de aeração, foram adaptadas para a fabricação de outros produtos industriais, como a insulina e o hormônio do crescimento humano, a partir de microrganismos geneticamente modificados. A fermentação industrial também é utilizada na biotecnologia para obtenção de produtos úteis a partir de células geneticamente modificadas de plantas e animais (ver Capítulo 9). Por exemplo, células animais são utilizadas para a produção de anticorpos monoclonais (ver Capítulo 18, p. 501).

Recipientes para a fermentação industrial são denominados **biorreatores**; eles são projetados com atenção especial para a aeração e o controle de pH e de temperatura. Existem muitos tipos de equipamentos diferentes, mas os mais amplamente utilizados são os biorreatores de agitação contínua (**Figura 28.7**). O ar é introduzido através de um difusor na base (que quebra o fluxo de ar de entrada para maximizar a aeração), e uma série de pás impulsoras e a parede defletora que impede a passagem dos fluidos mantêm a suspensão bacteriana sob agitação. O oxigênio não é muito solúvel em água, sendo difícil manter a suspensão bacteriana bem aerada. Muitos projetos altamente sofisticados vêm sendo desenvolvidos para atingir uma eficiência máxima de aeração e outras necessidades para o crescimento, incluindo a formulação do meio. O grande valor dos produtos com base em microrganismos geneticamente modificados e em células eucarióticas tem estimulado o desenvolvimento de novos tipos de biorreatores e controles computadorizados para eles.

Os biorreatores são, por vezes, muito grandes, armazenando cerca de 500 mil litros. Quando o produto é coletado ao final da fermentação completa, isso é conhecido como *produção em série*. Existem outros projetos de fermentadores. Para a *produção de fluxo contínuo*, na qual os substratos (geralmente uma fonte de carbono) são continuamente introduzidos e passam por enzimas

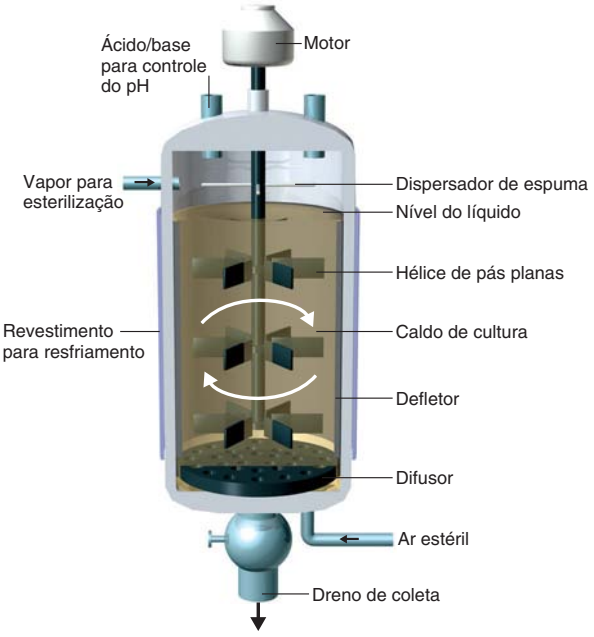


Figura 28.7 Secção de um biorreator de agitação contínua para fermentações industriais.

P Identifique uma diferença essencial entre o biorreator ilustrado e um tonel para a produção de vinho.

imobilizadas ou por uma cultura de células em crescimento, o meio gasto e o produto desejado são removidos constantemente.

De maneira geral, os microrganismos na fermentação industrial produzem tanto metabólitos primários, como o etanol, quanto metabólitos secundários, como as penicilinas. Um **metabólito primário** é formado praticamente ao mesmo tempo que as novas células, e a curva de produção acompanha a curva de crescimento celular quase em paralelo, com um atraso mínimo. Os **metabólitos secundários** não são produzidos até que o micróbio tenha concluído praticamente toda a sua fase de crescimento logarítmico, conhecida como **trofofase**, e tenha entrado na fase estacionária do ciclo de crescimento. O período seguinte, durante o qual a maioria dos metabólitos secundários é produzida, é conhecido como **idiofase**. O metabólito secundário pode ser uma conversão microbiana do metabólito primário. Por outro lado, pode ser um produto metabólico do meio original de crescimento que o microrganismo produz somente depois que um número considerável de células e metabólitos primários tenha sido acumulado. O metabolismo celular abandona pequenas moléculas de impressões digitais químicas dos processos celulares: um perfil metabólico. O uso dessas impressões digitais químicas para o estudo de processos celulares envolvendo metabólitos é chamado de **metabolômica**.

A melhoria de linhagens também é uma atividade em desenvolvimento na microbiologia industrial. (Uma **linhagem** microbiana difere fisiologicamente de maneira significativa. Por exemplo, ela tem uma enzima que realiza algumas funções adicionais ou não tem essa habilidade, mas essa não é uma diferença suficiente para mudar sua identidade de espécie.) Um exemplo bem conhecido é o fungo utilizado para a produção de penicilina. A cultura original de *Penicillium* não produz penicilina

em quantidades grandes o suficiente para o uso comercial. Uma cultura mais eficiente foi isolada de um melão cantalupe mofado de um supermercado em Peoria, no Estado do Illinois. Essa linhagem foi tratada de várias formas, com luz UV, raios X e nitrogênio mostarda (um agente químico mutagênico). A seleção de mutantes, incluindo alguns que surgiram de modo espontâneo, rapidamente aumentou a taxa de produção em um fator maior que 100. Hoje, o fungo original produtor de penicilina produz não apenas 5 mg/L, mas 60.000 mg/L. Melhorias nas técnicas de fermentação chegaram a quase triplicar esse rendimento. Um exemplo de uma linhagem que foi desenvolvida por enriquecimento e seleção é descrita no quadro Aplicações da microbiologia, página 801.

Enzimas imobilizadas e microrganismos

De várias formas, os microrganismos são considerados pacotes de enzimas. As indústrias estão aumentando o uso de enzimas livres, isoladas de microrganismos, para a fabricação de vários produtos, como xaropes com alto teor de frutose, papel e têxteis. A demanda para essas enzimas é alta, uma vez que elas são específicas e não geram produtos residuais caros ou tóxicos. Além disso, diferentemente dos processos químicos tradicionais que requerem calor ou ácido, as enzimas atuam sob condições moderadas e são seguras e biodegradáveis. Para a maioria dos propósitos industriais, as enzimas devem estar imobilizadas na superfície de algum suporte sólido ou então serem manipuladas para que possam converter um fluxo contínuo de substrato a produto sem que ocorram perdas.

As técnicas de fluxo contínuo também foram adaptadas para células vivas íntegras, e, em alguns casos, até mesmo para células mortas (**Figura 28.8**). Sistemas de células íntegras são difíceis de aerar e não têm a especificidade única das enzimas imobilizadas. Entretanto, células íntegras são vantajosas se o processo requer uma série de etapas que podem ser realizadas por uma enzima do microrganismo. Elas também apresentam a vantagem de permitir os processos de fluxo contínuo com grandes populações de células operando em altas taxas de reação. Células imobilizadas, que, em geral, estão ancoradas a pequenas esferas ou fibras microscópicas, atualmente são utilizadas na fabricação de xaropes com alto teor de frutose, ácido aspártico e vários outros produtos de biotecnologia.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Os biorreatores operam aeróbia ou anaerobiamente? **28-4**
- A penicilina é produzida em maior quantidade depois da trofofase da fermentação. Isso a torna um metabólito primário ou secundário? **28-5**

Produtos industriais

Como mencionado anteriormente, a fabricação do queijo produz um resíduo orgânico, chamado de soro do leite. O soro deve ser descartado no esgoto ou seco e incinerado como um resíduo sólido. Esses dois processos são dispendiosos e ecologicamente problemáticos. No entanto, os microbiologistas descobriram uma aplicação alternativa para o soro, conforme mostra o quadro Aplicações da microbiologia, página 801. Dessa forma, os microbiologistas estão criando novos usos para produtos antigos e gerando novos produtos. Nesta seção, discutiremos alguns dos produtos microbianos comerciais mais importantes e o crescimento da indústria de energia alternativa.

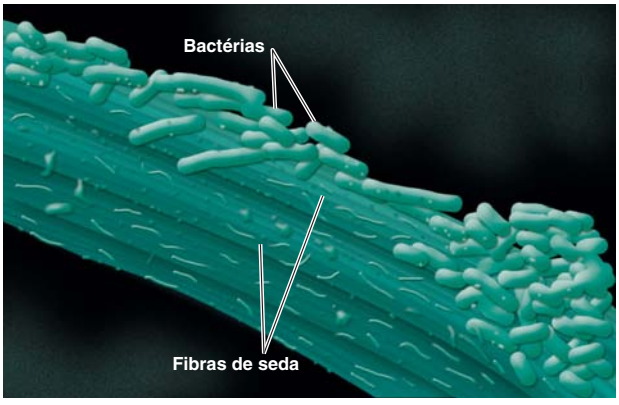


Figura 28.8 Células imobilizadas. Em alguns processos industriais, as células são imobilizadas em superfícies como as fibras de seda mostradas aqui. O substrato flui pelas células imobilizadas.

P Como este processo se assemelha à ação de um filtro biológico em uma estação de tratamento de esgoto?

Aminoácidos

Os aminoácidos tornaram-se um grande produto industrial dos microrganismos. Por exemplo, mais de 1 milhão de toneladas de *ácido glutâmico* (L-glutamato), utilizados na fabricação do realçador de sabor glutamato monossódico, são produzidos a cada ano. Certos aminoácidos, como a *lisina* e a *metionina*, não podem ser sintetizados por animais e estão presentes somente em baixos níveis em uma dieta normal. Entretanto, a síntese comercial da lisina e de alguns outros aminoácidos essenciais como suplemento alimentar na forma de cereais é uma indústria importante. Mais de 250 mil toneladas de lisina e metionina são produzidas todos os anos.

Dois aminoácidos sintetizados por microrganismos, a *fenilalanina* e o *ácido aspártico* (L-aspartato), tornaram-se importantes como ingredientes do adoçante aspartame sem açúcar (NutraSweet). Cerca de 7.000 a 8.000 toneladas de cada um desses aminoácidos são produzidas anualmente nos Estados Unidos.

Na natureza, os microrganismos raramente produzem aminoácidos que excedem suas próprias necessidades, uma vez que a inibição por retroalimentação previne o desperdício da produção de metabólitos primários (ver Capítulo 5, p. 116). A produção microbiana comercial de aminoácidos depende de mutantes especialmente selecionados e, algumas vezes, de manipulações engenhosas das vias metabólicas. Por exemplo, em aplicações nas quais apenas o isômero L de um aminoácido é desejado, a produção microbiana, a qual forma apenas o isômero L, possui uma vantagem em relação à produção química, que, por sua vez, forma tanto o **isômero D** quanto o **isômero L** (ver Figura 2.13, p. 40).

Ácido cítrico

O *ácido cítrico* é um constituinte de frutas cítricas, como as laranjas e os limões, e por muito tempo essa foi a sua única fon-

te industrial. Entretanto, nos últimos 100 anos, o ácido cítrico foi identificado como um produto do metabolismo de fungos. Essa descoberta foi utilizada pela primeira vez como processo industrial quando a Primeira Guerra Mundial interferiu com a colheita da safra do limão italiano. O ácido cítrico tem uma grande variedade de usos, além de dar acidez e sabor aos alimentos. Ele é um antioxidante e é usado para ajustar o pH em muitos alimentos, sendo frequentemente utilizado em laticínios como emulsificador. Mais de 1,6 milhão de toneladas de ácido cítrico são produzidas a cada ano em todo o mundo. Boa parte disso é produzida por um fungo, *Aspergillus niger*, com a utilização de melado com o substrato.

Enzimas

As enzimas são amplamente utilizadas em diferentes indústrias. Por exemplo, as *amilases* são utilizadas na produção de xaropes de amido de milho, na produção de colagem para papel (revestimento que confere suavidade, como nesta página) e na produção de glicose a partir do amido. A produção microbiológica da amilase é considerada a primeira patente biotecnológica emitida nos Estados Unidos, concedida ao cientista japonês, Jokichi Takamine. O processo básico pelo qual os fungos foram utilizados na produção de uma preparação enzimática, conhecida como **koji**, tem sido utilizado por séculos no Japão para a produção de produtos de soja fermentados. Koji é a abreviação de uma palavra japonesa que significa "flor de fungo", refletindo a infiltração de um substrato cereal, arroz ou uma mistura de trigo e soja por um fungo filamentoso (*Aspergillus*). Inicialmente, as amilases no koji transformam o amido em açúcares, mas os preparados de koji também contêm enzimas proteolíticas que convertem a proteína da soja em uma forma mais digerível e saborosa. É a base das fermentações de soja que, por sua vez, é o componente básico da alimentação japonesa, como o *molho de soja* e o *missô* (pasta fermentada de soja com sabor substancial). O *saquê*, o conhecido vinho de arroz japonês, faz uso das amilases do koji para transformar os carboidratos do arroz em uma forma que as leveduras possam usar para produzir álcool. Isso equivale aproximadamente ao malte Barley (p. 800) usado na produção de cerveja.

A *glicose-isomerase* é uma enzima importante; ela converte a glicose que a amilase forma a partir do amido em frutose, usada na substituição da sacarose como adoçante em muitos alimentos. Provavelmente a metade dos pães fabricados nos Estados Unidos é produzida com o auxílio das *proteases*, as quais ajustam a quantidade de glúten (proteína) no trigo, de maneira que os pães fabricados apresentam melhor qualidade ou são feitos de modo uniforme. Outras enzimas proteolíticas são utilizadas, como amaciantes de carne ou em detergentes, como um aditivo para remover manchas de origem proteica. Cerca de um terço de toda a produção industrial de enzimas tem essa finalidade. A *renina* é uma enzima utilizada para formar o coalho no leite, sendo normalmente produzida em escala comercial por fungos e, mais recentemente, por bactérias geneticamente modificadas. Um exemplo de um produto de vestuário popular produzido com o auxílio de enzimas é descrito no quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 1, página 3.

Vitaminas

As vitaminas são vendidas em grandes quantidades combinadas em comprimidos, mastigáveis, e na forma líquida, e são utilizadas como suplementos alimentares individuais. Os microrganismos podem fornecer uma fonte de baixo custo de algumas vitaminas. A *vitamina* B_{12} é produzida por espécies de *Pseudomonas* e *Propionibacterium*. A *riboflavina* (B_2) é outra vitamina produzida por fermentação, principalmente por fungos, como *Ashbya gossypii*. A *vitamina C* (ácido ascórbico) é produzida em uma

Caso clínico

Os ingredientes a seguir são combinados para a produção de chocolate ao leite: grãos de cacau, manteiga de cacau (gordura extraída do grão de cacau), açúcar, lecitina, vanilina e sal. Os grãos de cacau oriundos de Gana, Nigéria, Brasil e Equador são misturados e torrados por 30 minutos a 125°C. Os grãos são, em seguida, resfriados a ar e moídos. Na sala de mistura, os ingredientes secos (sal, açúcar e grãos moídos) são homogeneizados e, então, misturados à manteiga de cacau brasileira em lotes de 3 toneladas para a fermentação.

A microbiologista da indústria é responsável por assegurar que os ingredientes brutos estejam livres de patógenos no momento em que entram na fábrica. No passado, ela rejeitou leite de coco e ovos que se apresentaram positivos para *Salmonella*. Ela recentemente rejeitou um carregamento de amendoim que se apresentou positivo para micotoxinas. O Dr. Chang pede, então, à microbiologista da fábrica que cultive itens selecionados da linha de produção. Seus resultados são apresentados na tabela.

	Número de amostras	Números positivos para *S. typhimurium*
Área de estocagem de material bruto	56	0
Sala de torrefação de grãos	16	2
Grãos	14	0
Manteiga de cacau	9	0
Lecitina	7	0
Vanilina	1	0
Sala de grãos brutos	11	2
Sala de mistura	14	0
Sala de descartes (lixo)	7	0
Equipamentos de limpeza	10	0
Moldes de chocolate	62	2
Água da torneira	5	0
Linha de produção de amostras de chocolate	25	0

Agora, o que o Dr. Chang avaliará?

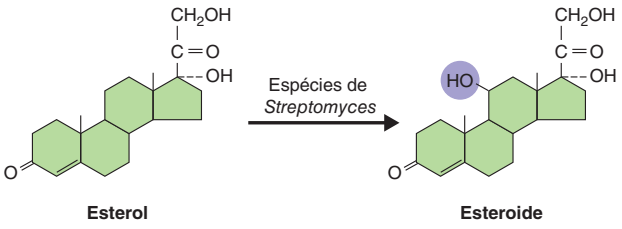


Figura 28.9 A produção de esteroides. Aqui, é mostrada a conversão de um componente precursor, como o esterol, em um esteroide por *Streptomyces*. A adição de um grupo hidroxila (destacado em púrpura no esteroide) ao carbono 11 pode exigir mais do que 30 etapas por meios químicos, no entanto o microrganismo pode adicioná-lo em apenas uma etapa.

P Dê o nome de um produto comercial que é um esteroide.

taxa de 60 mil toneladas por ano, por meio de uma modificação complexa da glicose por espécies de *Acetobacter*.

Produtos farmacêuticos

A microbiologia farmacêutica moderna foi desenvolvida depois da Segunda Guerra Mundial, com a introdução da produção de antibióticos.

Todos os antibióticos eram originalmente produtos do metabolismo microbiano. Muitos ainda são produzidos por fermentações microbianas, e o trabalho continua na seleção de mutantes mais produtivos por manipulações nutricionais e genéticas. Pelo menos 6 mil antibióticos foram catalogados. Um organismo, o *Streptomyces hygroscopius*, tem linhagens diferentes que produzem quase 200 antibióticos diferentes. Os antibióticos são comumente produzidos na indústria pela inoculação de uma solução de meio de crescimento com esporos dos fungos apropriados ou estreptomicetos, seguida de aeração vigorosa.

As vacinas são um produto da microbiologia industrial. Muitas vacinas antivirais são produzidas em massa em ovos de galinha ou cultura de células. A produção de vacinas contra as doenças bacterianas normalmente necessita do crescimento de grandes quantidades de bactérias. A tecnologia do DNA recombinante é cada vez mais importante no desenvolvimento e na produção de vacinas de subunidade (ver Capítulo 18, p. 496).

Os *esteroides* são um importante grupo de substâncias químicas que incluem a *cortisona*, que é utilizada como fármaco anti-inflamatório, e os *estrogênios* e as *progesteronas*, que são utilizados em contraceptivos orais. Recuperar esteroides de fontes animais ou sintetizá-los quimicamente é difícil, mas os microrganismos podem sintetizá-los a partir de esteróis ou compostos relacionados, facilmente obtidos. Por exemplo, a **Figura 28.9** ilustra a conversão de um esterol em um esteroide de valor comercial.

Extração de cobre por lixiviação

O *Acidithiobacillus ferrooxidans* é utilizado na recuperação de classes de minério de cobre não lucrativas, que, algumas vezes, contêm somente 0,1% de cobre. Pelo menos 25% do cobre no mundo é produzido dessa forma. As bactérias *Acidithiobacillus* retiram sua energia da oxidação de uma forma reduzida do ferro (Fe^{2+}), o sulfeto ferroso, para uma forma oxidada (Fe^{3+}), o sulfato férrico. O ácido sulfúrico (H_2SO_4) também é um produto da reação. A solução ácida de Fe^{3+} contendo água é aplicada por borrifadores, e ocorre a percolação pelo minério (**Figura 28.10**). O ferro ferroso, Fe^{2+}, e o *A. ferrooxidans* normalmente

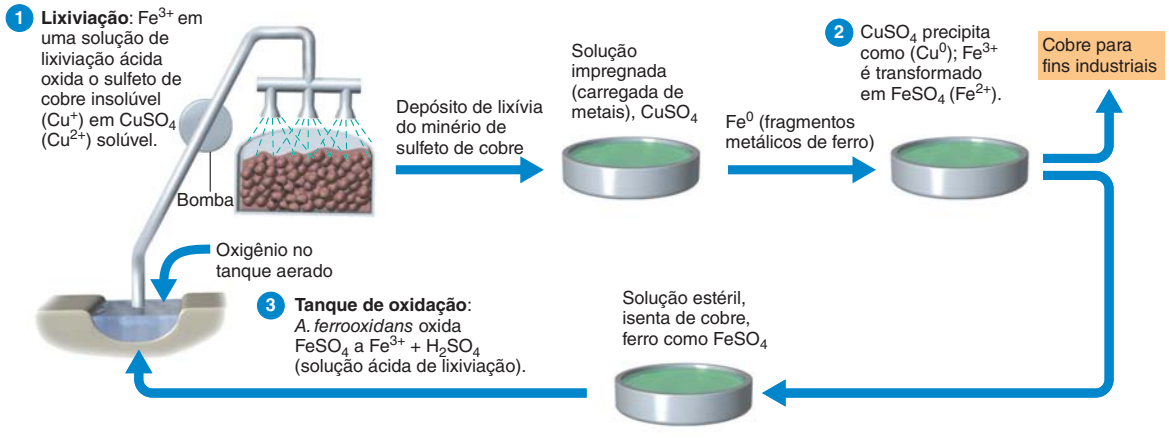


Figura 28.10 Lixiviação microbiológica de minério de cobre. A química do processo é muito mais complicada do que mostrado aqui. Essencialmente, as bactérias *Acidithiobacillus ferrooxidans* são utilizadas em um processo químico/biológico que transforma o cobre insolúvel, presente no minério, em cobre solúvel, que é lixiviado e precipitado como cobre metálico. As soluções recirculam continuamente.

P Cite outro metal recuperado por um processo similar.

estão presentes no minério e continuam contribuindo para as reações. O Fe^{3+} na água dos borrifadores reage com o cobre insolúvel (Cu^{+}), presente no *sulfeto de cobre* do minério, para formar o cobre solúvel (Cu^{2+}), que assume a forma de *sulfatos de cobre* ($CuSO_4$). O sulfato de cobre solúvel desce para os tanques de coleta, onde entra em contato com fragmentos de ferro metálico. Os sulfatos de cobre reagem quimicamente com o ferro e se precipitam como cobre metálico (Cu^{0}). Nessa reação, o ferro metálico (Fe^{0}) é convertido em ferro ferroso (Fe^{2+}), que é reciclado para um tanque de oxidação aerado, onde as bactérias *Acidithiobacillus* o utilizam como energia para reiniciar o ciclo.

Microrganismos como produtos industriais

Os microrganismos, por si mesmos, podem constituir um produto industrial. A *levedura do pão* (*S. cerevisiae*) é produzida em grandes tanques de fermentação aerados. Ao final da fermentação, o conteúdo dos tanques é de cerca de 4% de massa de leveduras. As células são coletadas por centrifugação contínua e são prensadas em pacotes vendidos para preparação de bolos caseiros. As padarias compram as leveduras por atacado em caixas de aproximadamente 23 kg.

Outros microrganismos importantes que são vendidos industrialmente são as bactérias simbióticas fixadoras de nitrogênio, *Rhizobium* e *Bradyrhizobium*. Esses organismos são geralmente misturados a musgo de turfa para preservar a umidade; o agricultor mistura o musgo de turfa e o inóculo bacteriano com as sementes de leguminosas para garantir a infecção das plantas com linhagens eficientes na fixação de nitrogênio (ver Capítulo 27). Por muitos anos, os jardineiros utilizaram o patógeno de insetos *Bacillus thuringiensis* para controlar as larvas de insetos que se alimentam de folhas. Essa bactéria produz uma toxina (toxina Bt) que mata algumas traças, besouros e moscas quando ingerida por suas larvas. *B. thuringiensis* subespécie *israelensis* produz a toxina Bt, que é especialmente ativa contra larvas de mosquitos e é amplamente utilizada em programas de controle municipais. Preparações comerciais contendo a toxina Bt e endósporos de *B. thuringiensis* estão disponíveis em quase todas as lojas de jardinagem. Para exemplos de micróbios que estão sendo desenvolvidos para a detecção de substâncias químicas, ver quadro Aplicações da microbiologia, página 783.

Figura 28.11 Produção de metano a partir de resíduos sólidos em aterros. O metano acumula-se nos aterros e pode ser usado para energia. Esta instalação próxima a Los Angeles tem 50 microturbinas que geram eletricidade a partir do metano produzido em um aterro. Logo atrás das microturbinas estão cinco pilhas de queima de gás que encobrem as chamas do excesso de metano queimado – uma exigência para que as aeronaves não confundam isso com a iluminação do aeroporto.

P Como o metano é produzido em um aterro?

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Há um tempo, o ácido cítrico era extraído em escala industrial de limões e outras frutas cítricas. Qual organismo é usado para produzi-lo atualmente? **28-6**

Fontes alternativas de energia que utilizam microrganismos

À medida que nossas fontes de combustíveis fósseis diminuem ou se tornam mais caras, o interesse no uso de fontes de energia renováveis aumenta. A **biomassa**, a principal dessas fontes, é a matéria orgânica total produzida por organismos vivos, incluindo culturas, árvores e resíduos municipais. Os microrganismos podem ser utilizados para a **bioconversão**, o processo de converter biomassa em fontes alternativas de energia. A bioconversão também pode diminuir a quantidade de resíduo material que necessita de descarte.

O **metano** é uma das mais convenientes fontes de energia produzidas pela bioconversão. Muitas comunidades produzem quantidades úteis de metano a partir de resíduos de aterros (**Figura 28.11**).

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Os aterros são locais onde ocorre uma importante forma de bioconversão – qual é o produto? **28-7**

Caso clínico

Os grãos aparentemente são a fonte mais provável das bactérias. O Dr. Chang questiona como os grãos são colhidos e armazenados. Ele é informado de que após a colheita, os grãos de cacau são fermentados na fazenda em caixas de madeira que são frequentemente cobertas com folhas de bananeira. Também é informado de que houve apenas um incidente registrado de contaminação por *Salmonella* dos grãos brutos. Ao saber disso, o Dr. Chang suspeita de que a contaminação deva ter ocorrido na sala da fábrica onde os grãos brutos são armazenados. Analisando a sala em questão, o Dr. Chang localiza uma área descolorida no encanamento superior da sala de grãos. Ninguém notou o vazamento. O microbiologista de controle de qualidade faz uma amostragem da área descolorida, que revela o crescimento de *Salmonella*.

Quais características do chocolate previnem o crescimento microbiano?

795 797 801 804 806 807

Biocombustíveis

À medida que os suprimentos de combustíveis fósseis à base de petróleo se tornam mais dispendiosos e, algumas vezes, incertos, o interesse na substituição por combustíveis renováveis, **biocombustíveis**, tem aumentado. O interesse inicial centrou-se no **etanol**, o qual já é amplamente utilizado como um suplemento para a gasolina (90% gasolina + 10% etanol), e a tecnologia é bem estabelecida. O Brasil, por exemplo, produz uma grande quantidade de etanol a partir da cana-de-açúcar, cerca de um terço do combustível para transporte. O etanol apresenta, entretanto, alguns problemas: ele não pode ser transportado por gasodutos convencionais (por absorver água muito facilmente) e tem 30% de perda de energia em relação à gasolina. Além disso, produzir etanol a partir do milho cria pressões sobre o suprimento e nos preços de um gênero alimentício de valor comercial.

Esses inconvenientes têm aumentado o interesse em biocombustíveis derivados de materiais celulósicos, como a espiga de milho, madeira e resíduo de papel, e a partir de plantas exóticas não alimentares, como *jatropha*, *camelina* e *miscanthus*. Nos Estados Unidos, existe um interesse especial na grama do tipo *switchgrass* – que uma vez já constituiu as pradarias do meio-oeste. Essas gramas são perenes e requerem um pouco mais de atenção na colheita. A tecnologia para a produção de etanol a partir de celulose é pouco conhecida e seu custo é mais alto do que a produção a partir de milho e cana-de-açúcar. As moléculas de açúcar que compõem a celulose devem ser quebradas e separadas por enzimas – de fato, os genes que sintetizam essas enzimas foram geneticamente introduzidos em *E. coli*. Fontes de *celulose* também contêm quantidades significativas de um componente similar, a *hemicelulose*, que necessita de organismos capazes de digeri-la – provavelmente microrganismos geneticamente modificados. O componente da celulose resistente à digestão, a *lignina*, pode ser queimado, gerando calor para as etapas iniciais do processo fermentativo.

Alcoóis "superiores", como o butanol, que possuem longas cadeias de carbono, e principalmente os alcoóis "ramificados", como o isobutanol e o isobutiraldeído, apresentam vantagens em relação ao etanol convencional. Eles têm menor capacidade de absorção de água e alto conteúdo energético. Bactérias foram geneticamente modificadas para produzirem diversas formas de alcoóis superiores a partir da glicose. Um problema básico na produção microbiana dos biocombustíveis é a necessidade de que os microrganismos excretem o combustível, para que possamos eliminar a etapa dispendiosa de colhê-los periodicamente.

Um organismo teoricamente atraente na produção de biocombustíveis é a alga. As algas oferecem diversas vantagens; por exemplo, elas não ocupam terras valiosas necessárias para a produção de alimentos. Além disso, as algas produzem 40 vezes a energia por acre em relação à produção do milho – e a terra na qual as algas crescem pode ser agricolamente improdutiva, desde que tenha luz solar abundante. Os sítios de produção experimental de algas têm utilizado as emissões de dióxido de carbono das usinas para acelerar o crescimento. As algas podem ser colhidas quase que diariamente. O óleo retirado delas pode ser transformado em biodiesel e, possivelmente, em combustível para motor à jato: algas típicas produzem 20% do seu peso em óleo e algumas até mais. Após a extração do óleo, o remanescente, rico em carboidratos e proteínas, pode ser usado para produzir etanol ou como alimento para animais.

O hidrogênio é um forte candidato para substituir os combustíveis fósseis, principalmente se puder ser produzido pela hidrólise da água. Ele pode ser usado em células combustíveis para gerar eletricidade e, se queimado, para gerar energia, pois não produz resíduos prejudiciais. A maioria das pesquisas na produção de hidrogênio tem o foco nos métodos físicos e químicos, mas existe também a possibilidade da utilização de bactérias ou algas para produzir hidrogênio a partir da fermentação de vários produtos residuais ou por alterações da fotossíntese.

As metodologias destacadas acima levarão tempo para desenvolver seu potencial. Atualmente, a ciência encontra-se nas fases iniciais do processo de aprendizagem que são enfrentadas por todas as novas tecnologias.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- Como os microrganismos podem fornecer combustíveis para carros e eletricidade? **28-8**

Microbiologia industrial e o futuro

Os microrganismos têm sido extremamente úteis para a humanidade, mesmo quando a sua existência era desconhecida. Eles continuarão sendo parte essencial de muitas tecnologias básicas de processamento de alimentos. O desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante intensificou ainda mais o interesse na microbiologia industrial, expandindo o potencial para novos produtos e aplicações (ver quadro Aplicações da microbiologia, no Capítulo 1, p. 3). À medida que o suprimento de energia fóssil torna-se mais escasso, o interesse em fontes renováveis de energia, como hidrogênio e etanol, aumenta. O uso de microrganismos especializados para a produção desses produtos em escala industrial provavelmente se tornará cada vez mais importante. À medida que novas aplicações biotecnológicas e produtos entram no mercado, estes afetarão nossas vidas e o nosso bem-estar de modo inimaginável.

Resolução do caso clínico

A composição do chocolate (baixa umidade, alto teor de gordura e alto teor de açúcar) não favorece o crescimento bacteriano, mas aumenta significativamente a resistência das bactérias ao calor. Assim, as bactérias conseguem sobreviver à torrefação.

Para lidar com o risco apresentado pela *Salmonella*, todas as agências de segurança alimentar têm mantido uma estratégia, a fim de reduzir a prevalência do patógeno na cadeia alimentar. No entanto, apesar de todos os esforços, o número de casos de salmonelose continua alto.

Resumo para estudo

Microbiologia dos alimentos (pp. 795-801)

1. Os primeiros métodos para a conservação dos alimentos foram secagem, adição de sal ou açúcar e fermentação.

Alimentos e doenças (p. 795)

2. A segurança dos alimentos é monitorada pela FDA, pelo USDA e também pelo uso do sistema APPCC.

Alimentos enlatados industrialmente (pp. 795-797)

3. A esterilização comercial de alimentos é realizada por vapor sob pressão em uma retorta.
4. A esterilização comercial aquece os alimentos enlatados a uma temperatura mínima necessária para destruir os endósporos de *Clostridium botulinum*, minimizando a alteração do alimento.
5. Os processos de esterilização comerciais utilizam calor suficiente para reduzir a população de *C. botulinum* por 12 ciclos logarítmicos (tratamento 12D).
6. Os endósporos de termófilos podem sobreviver à esterilização comercial.
7. Alimentos enlatados estocados acima de 45°C podem ser deteriorados por anaeróbios termofílicos.
8. A deterioração anaeróbia termofílica algumas vezes é acompanhada de produção de gás; se não houver formação de gás, a deterioração é denominada deterioração por acidez plana.
9. A deterioração por bactérias mesofílicas geralmente se deve a procedimentos impróprios de aquecimento ou por vazamentos.
10. Alimentos ácidos podem ser preservados por aquecimento a 100°C, uma vez que os microrganismos que sobrevivem ao processo não são capazes de crescer em pH baixo.
11. *Byssochlamys*, *Aspergillus* e *Bacillus coagulans* são microrganismos ácido-tolerantes e resistentes ao calor que podem deteriorar alimentos ácidos.

Empacotamento asséptico (p. 797)

12. Materiais pré-esterilizados são montados em pacotes e preenchidos assepticamente com alimentos líquidos esterilizados pelo calor.

Radiação e preservação de alimentos industriais (pp. 797-798)

13. Radiação gama e raio X podem ser utilizados para esterilizar alimentos, matar insetos e vermes parasitos e prevenir o brotamento de frutas e vegetais.

Preservação de alimentos por alta pressão (p. 798)

14. Água pressurizada é utilizada para destruir bactérias nas frutas e nas carnes.

O papel dos microrganismos na produção de alimentos (pp. 798-801)

15. A proteína caseína do leite coagula devido à ação de bactérias ácido-lácticas ou da enzima renina.
16. O leitelho antigamente era produzido pelo crescimento de bactérias ácido-lácticas durante o processo de fabricação da manteiga.
17. Os açúcares na massa do pão são fermentados por leveduras a etanol e CO_2; o CO_2 faz o pão crescer.
18. Carboidratos obtidos de cereais, batatas ou melado são fermentados por leveduras para produzir etanol na fabricação de cerveja, Ale, saquê e bebidas alcoólicas destiladas.

Microbiologia industrial (pp. 801-807)

1. Os microrganismos produzem álcoois e acetona, que são utilizados em processos industriais.
2. A microbiologia industrial tem sido revolucionada pela capacidade das células geneticamente modificadas de gerar muitos produtos novos.
3. A biotecnologia é uma forma de se obter produtos comerciais utilizando organismos vivos.

Tecnologia das fermentações (pp. 802-803)

4. O crescimento de células em larga escala é denominado fermentação industrial.
5. A fermentação industrial é realizada em biorreatores, que controlam a aeração, o pH e a temperatura.
6. Metabólitos primários, como o etanol, são formados à medida que as células crescem (durante a trofofase).
7. Metabólitos secundários, como as penicilinas, são produzidos durante a fase estacionária (idiofase).
8. Linhagens mutantes que produzem um produto específico podem ser selecionadas.
9. Enzimas ou células íntegras podem estar ligadas a esferas sólidas ou fibras. Quando o substrato passa sobre a superfície, reações enzimáticas modificam-no para o produto desejado.

Produtos industriais (pp. 803-806)

10. A maior parte dos aminoácidos utilizados em alimentos e na medicina é produzida por bactérias.
11. A produção microbiana de aminoácidos pode ser utilizada para gerar isômeros L; a produção química resulta em isômeros D e L.
12. O ácido cítrico, utilizado em alimentos, é produzido pelo *Aspergillus niger*.
13. As enzimas utilizadas na fabricação de alimentos, medicamentos e outros gêneros são produzidas por microrganismos.
14. Algumas vitaminas utilizadas como suplementos alimentares são produzidas por microrganismos.
15. Vacinas, antibióticos e esteroides são produtos do crescimento microbiano.
16. As atividades metabólicas de *Acidithiobacillus ferrooxidans* podem ser utilizadas na recuperação de minérios de urânio e cobre.
17. Leveduras são cultivadas para a fabricação de vinhos e pães; outros microrganismos (*Rhizobium*, *Bradyrhizobium* e *Bacillus thuringiensis*) são cultivados para o uso agrícola.

Fontes alternativas de energia que utilizam microrganismos (pp. 806-807)

18. O resíduo orgânico, chamado de biomassa, pode ser convertido pelos microrganismos no combustível alternativo metano por um processo denominado bioconversão.
19. Combustíveis produzidos por fermentação microbiana são metano, etanol e hidrogênio.

Biocombustíveis (p. 807)

20. Biocombustíveis incluem álcoois e hidrogênio (a partir de fermentação microbiana) e óleos (a partir de algas).

Microbiologia industrial e o futuro (p. 807)

21. A tecnologia do DNA recombinante continuará melhorando a capacidade da microbiologia industrial de produzir medicamentos e outros produtos úteis.

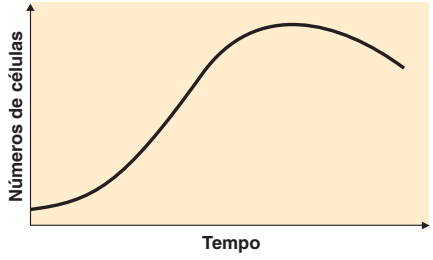
Questões para estudo

Consulte as respostas das questões de Conhecimento e compreensão no guia de Respostas, na parte final do livro-texto.

Conhecimento e compreensão

Revisão

1. O que é microbiologia industrial? Por que ela é importante?
2. Como a esterilização comercial difere dos procedimentos de esterilização utilizados em um hospital ou laboratório?
3. Por que uma lata de amoras preservada por esterilização comercial é comumente aquecida a 100°C, em vez de, no mínimo, 116°C?
4. Descreva em linhas gerais as etapas da produção de queijos e compare a produção de queijos de consistência dura e mole.
5. A cerveja é feita com água, malte e leveduras; o lúpulo é adicionado para dar sabor. Qual é a função da água, do malte e das leveduras? O que é o malte?
6. Por que um biorreator é melhor do que um grande frasco para a produção industrial de antibióticos?
7. A produção de papel inclui o uso de alvejantes e cola à base de formaldeído. A enzima microbiana xilanase branqueia o papel pela digestão das ligninas escuras. A oxidase une as fibras, e a celulase vai remover a tinta. Liste três vantagens do uso dessas enzimas microbianas em relação aos métodos químicos tradicionais para a produção de papel.
8. Descreva um exemplo de bioconversão. Qual processo metabólico pode resultar em combustíveis?
9. DESENHE Marque a trofofase e a idiofase neste gráfico. Indique quando os metabólitos primários e secundários são formados.



10. NOMEIE Van Leeuwenhoek foi o primeiro a observar este micróbio em brotamento, que apresentava um núcleo e uma parede celular; embora os seres humanos tenham utilizado este microrganismo desde antes do início de sua história ser registrada, Louis Pasteur foi o primeiro a desvendar o que ele faz.

Múltipla escolha

1. Os alimentos empacotados em plástico para aquecimento em micro-ondas são:
   a. desidratados.
   b. liofilizados.
   c. empacotados assepticamente.
   d. esterilizados comercialmente.
   e. autoclavados.
2. *Acetobacter* é necessária para somente uma das etapas da produção da vitamina C. A maneira mais fácil de realizar essa etapa seria:
   a. adicionar substrato e *Acetobacter* a um tubo de teste.
   b. fixar *Acetobacter* a uma superfície e espalhar substrato sobre ela.
   c. adicionar substrato e *Acetobacter* a um biorreator.
   d. encontrar uma alternativa para esta etapa.
   e. nenhuma das alternativas.

Utilize as opções seguintes para responder às questões de 3 a 5:

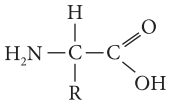
   a. *Bacillus coagulans.*
   b. *Byssochlamys.*
   c. deterioração por acidez plana.
   d. *Lactobacillus.*
   e. deterioração anaeróbia termofílica.

3. Deterioração de alimentos enlatados devido a processamento inadequado, acompanhada de produção de gás.
4. Deterioração de alimentos enlatado causada por *Geobacillus stearothermophilus*.
5. Fungo resistente ao calor que causa deterioração em alimentos ácidos.
6. O termo tratamento 12D refere-se:
   a. ao tratamento por aquecimento suficiente para destruir 12 bactérias.
   b. ao uso de 12 tratamentos diferentes para preservar alimentos.
   c. a uma redução de 10^{12} endósporos de *C. botulinum*.
   d. a qualquer processo que destrua bactérias termofílicas.
7. Qual das alternativas a seguir *não* é um combustível produzido por microrganismos?
   a. Óleo de algas.
   b. Etanol.
   c. Hidrogênio.
   d. Metano.
   e. Urânio.
8. Qual dos tipos de radiação é utilizado para preservar alimentos?
   a. Ionizante.
   b. Não ionizante.
   c. Ondas de rádio.
   d. Micro-ondas.
   e. Todas as alternativas acima.
9. Qual das seguintes reações é indesejada na produção de vinho?
   a. Sacarose → etanol.
   b. Etanol → ácido acético.
   c. Ácido málico → ácido láctico.
   d. Glicose → ácido pirúvico.
10. Qual das reações a seguir corresponde a uma oxidação realizada por *Acidithiobacillus ferrooxidans*?
   a. $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$
   b. $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$
   c. $CuS \rightarrow CuSO_4$
   d. $Fe^{0} \rightarrow Cu^{0}$
   e. Nenhuma das alternativas.

Análise

1. Qual bactéria parece ser mais frequentemente utilizada na produção de alimentos? Proponha uma explicação para isso.
2. *Methylophilus methylotrophus* pode converter metano (CH_4) em proteínas. Os aminoácidos são representados por esta estrutura:

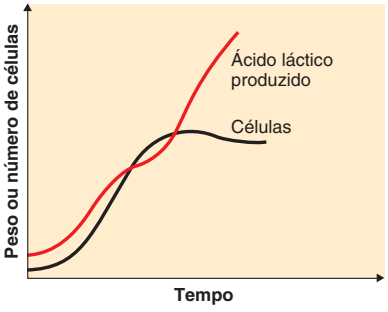
   Faça um diagrama de uma via ilustrando a produção de pelo menos um aminoácido.



3. O jeans desbotado, com a aparência de surrado, é produzido com celulase. Como a celulase consegue esse efeito e confere a sensação de que foram realizadas dezenas de lavagens? Qual é a fonte de celulase?

Aplicações clínicas e avaliação

1. Suponha que você esteja cultivando um microrganismo que produz ácido láctico suficiente para matá-lo em poucos dias.
   a. Como o uso de um biorreator o auxilia a manter a cultura por semanas ou meses? O gráfico a seguir mostra as condições do biorreator:



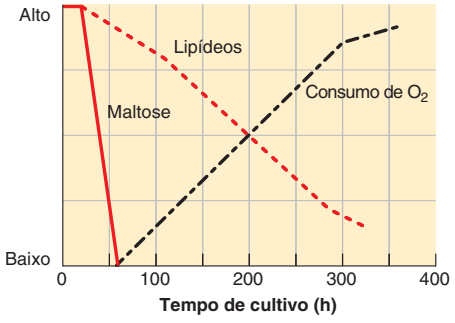
   b. Se o produto desejado for um metabólito secundário, quando você poderá começar a coletá-lo?
   c. Se o produto desejado for as próprias células e você espera manter uma cultura contínua, quando poderá começar a coleta?

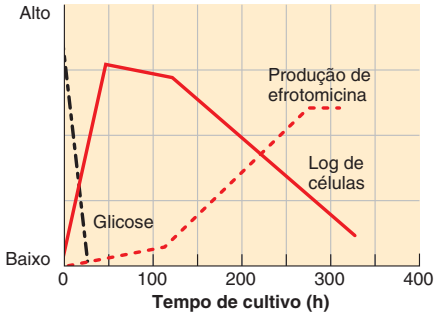
2. Pesquisadores do CDC inocularam a cidra de maçã com 10^5 células/mL de *E. coli* O157:H7 para determinar o destino da bactéria na cidra (pH 3,7). Eles obtiveram os seguintes resultados:

	Quantidade de *E. coli* O157:H7 em cél./mL após 25 dias
Cidra de maçã a 25°C	10^4 (o crescimento de fungos é evidente pelo 10 dias)
Cidra de maçã com sorbato de potássio a 25°C	10^3
Cidra de maçã a 8°C	10^2

   O que você pode concluir a partir desses dados? Qual doença é causada pela *E. coli* O157:H7? (*Dica:* ver Capítulo 25.)

3. O antibiótico efrotomicina é produzido por *Streptomyces lactamdurans*. *S. lactamdurans* foi cultivado em 40.000 L de meio. O meio consistia em glicose, maltose, óleo de soja, $(NH_4)_2SO_4$, NaCl, KH_2PO_4 e Na_2HPO_4. A cultura foi aerada e mantida a 28°C. Os resultados a seguir foram obtidos a partir de análises do meio de cultura durante o crescimento celular:





   a. Sob quais condições a efrotomicina é mais produzida? Ela é um metabólito primário ou secundário?
   b. Qual é usada primeiro, a maltose ou a glicose? Sugira uma razão para isso.
   c. Qual é a função de cada ingrediente no meio de crescimento? (*Dica*: ver Capítulo 6.)
   d. O que é *Streptomyces*? (*Dica*: ver Capítulo 11.)

Respostas das questões para estudo, conhecimento e compreensão

Capítulo 1

Revisão

1. As pessoas acreditavam que os organismos vivos surgiam de matéria não viva por verem moscas surgindo do estrume e larvas surgindo de animais mortos e por observarem microrganismos em líquidos depois de um ou dois dias.

2. **a.** Certos microrganismos causam doenças em insetos. Microrganismos que matam insetos podem ser agentes de controle biológicos efetivos, pois são específicos para o controle da peste e não persistem no ambiente.
   b. Carbono, oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo são requeridos por todos os organismos vivos. Os microrganismos convertem esses elementos em formas que são úteis para outros organismos. Muitas bactérias decompõem materiais e liberam dióxido de carbono na atmosfera, o qual é utilizado pelas plantas. Algumas bactérias podem capturar o nitrogênio da atmosfera e convertê-lo em uma forma que pode ser utilizada por plantas e outros microrganismos.
   c. Microbiota normal são os microrganismos encontrados no interior e na superfície do corpo humano. Em geral, não causam doença e podem ser benéficos.
   d. A matéria orgânica de esgotos é decomposta por bactérias em dióxido de carbono, nitratos, fosfatos, sulfato e outros compostos inorgânicos em unidades de tratamento de águas residuais.
   e. Técnicas de DNA recombinante resultaram na inserção do gene para a produção de insulina em bactérias. Essas bactérias podem produzir insulina humana a um baixo custo.
   f. microrganismos podem ser utilizados como vacinas. Alguns micróbios podem ser geneticamente modificados para a produção de componentes vacinais.
   g. Biofilmes são agregados de bactérias aderidas umas às outras e a uma superfície sólida.

3. **a.** 1, 3 **c.** 1, 4, 5 **e.** 5 **g.** 4
   b. 8 **d.** 2 **f.** 3 **h.** 7

4. **a.** 7 **c.** 3 **e.** 6 **g.** 1
   b. 4 **d.** 2 **f.** 5

5. **a.** 11 **e.** 3 **i.** 1 **m.** 7 **q.** 13
   b. 14 **f.** 9 **j.** 12 **n.** 5 **r.** 16
   c. 15 **g.** 10 **k.** 18 **o.** 6
   d. 17 **h.** 2 **l.** 4 **p.** 8

6. **a.** *B. thuringiensis* é comercializado como um inseticida biológico.
   b. *Saccharomyces* é a levedura comercializada para a produção de pão, vinho e cerveja.

7. Bactérias.

8.

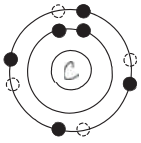
Múltipla escolha

1. a
2. c
3. d
4. c
5. b
6. e
7. c
8. a
9. c
10. a

Capítulo 2

Revisão

1. Átomos com o mesmo número atômico e comportamento químico são classificados como elementos químicos.

2. 

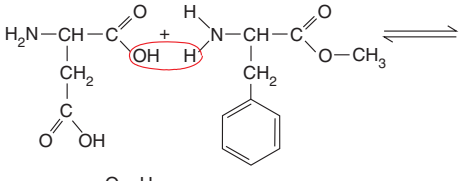
3. **a.** Iônica.
   b. Ligação covalente simples.
   c. Ligação covalente dupla.
   d. Ligação de hidrogênio.

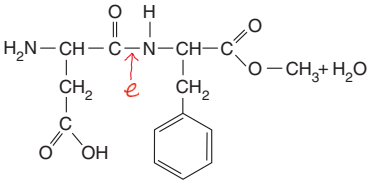
4. **a.** Reação de síntese, condensação ou desidratação.
   b. Reação de decomposição, digestão ou hidrólise.
   c. Reação de troca.
   d. Reação reversível.

5. A enzima diminui a energia de ativação requerida para a reação e, portanto, acelera a reação de decomposição.

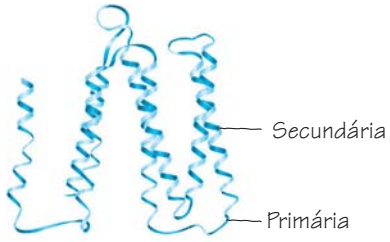
6. **a.** Lipídeo.
   b. Proteína.
   c. Carboidrato.
   d. Ácido nucleico.

7. **a.** Aminoácidos.
   b. Direita para a esquerda.
   c. Esquerda para a direita.

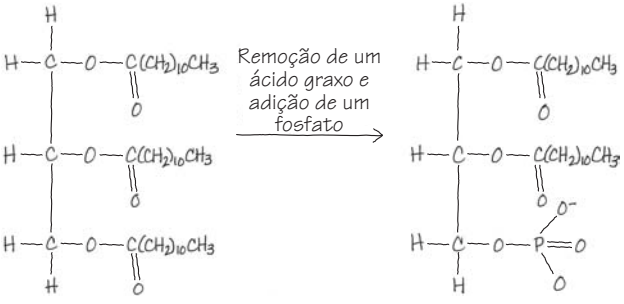




8. A proteína inteira apresenta estrutura terciária mantida por ligações dissulfeto. Sem estrutura quaternária.



9.



10. Fungo.

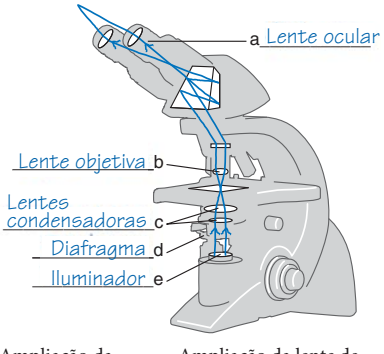
Múltipla escolha

1. c **3.** b **5.** b **7.** a **9.** b
2. b **4.** e **6.** c **8.** a **10.** c

Capítulo 3

Revisão

1. **a.** 10^{26} m. **b.** 1 nm. **c.** 10^{3} nm.
2. **a.** Microscópio óptico composto.
b. Microscópio de campo escuro.
c. Microscópio de contraste de fase.
d. Microscópio de fluorescência.
e. Microscópio eletrônico.
f. Microscópio de contraste por interferência diferencial.
3.



4.

Ampliação da lente ocular	×	Ampliação da lente de imersão em óleo	=	Ampliação total da amostra
10×		100×		1.000×

5. **a.** 2.000×
b. 100.000×
c. 0,2 μm
d. 0,0025 μm
e. Observação de detalhes tridimensionais.

6. Na coloração de Gram, o mordente combina-se com o corante básico, formando um complexo que não será eliminado na lavagem de células gram-positivas. Na coloração de flagelos, o mordente é acumulado nesta estrutura, permitindo a sua visualização em um microscópio óptico.

7. A contracoloração cora as células incolores não álcool-ácido resistentes, tornando-as facilmente visíveis em um microscópio.

8. Na coloração de Gram, o agente descolorante remove a cor de células gram-negativas. Na coloração de células álcool-ácido resistentes, o agente descolorante remove o corante das células não álcool-ácido resistentes.

9. **a.** Roxo. **e.** Roxo.
b. Roxo. **f.** Roxo.
c. Roxo. **g.** Incolor.
d. Roxo. **h.** Vermelha.

10. Uma bactéria álcool-ácido resistente (*Mycobacterium*)

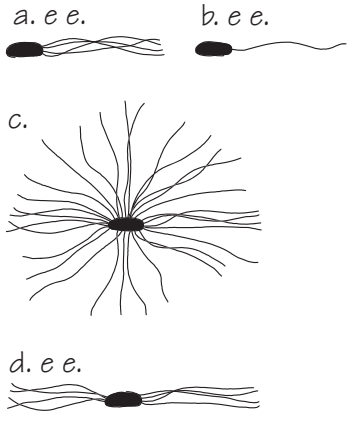
Múltipla escolha

1. c **3.** b **5.** a **7.** d **9.** a
2. d **4.** a **6.** e **8.** b **10.** c

Capítulo 4

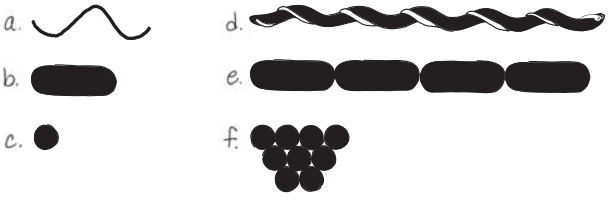
Revisão

1.



2. **a.** Esporogênese.
b. Certas condições ambientais adversas.
c. Germinação.
d. Condições favoráveis de crescimento.

3.



4. **a.** 4
b. 6
c. 1
d. 3

e. 1, 5
f. 3, 9
g. 2, 8
h. 7

5. Um endósporo é chamado de estrutura dormente porque fornece meios para a célula "adormecer", ou sobreviver, em oposição a crescer e reproduzir. A parede protetora do endósporo permite que a bactéria resista às condições adversas do ambiente.

6. **a.** Ambos permitem que as substâncias atravessem a membrana plasmática de altas concentrações para baixas concentrações sem gasto de energia. A difusão facilitada requer proteínas carreadoras.
b. Ambos requerem enzimas para mover materiais através da membrana plasmática. No transporte ativo, ocorre gasto de energia.
c. Ambos movem materiais através da membrana com gasto de energia. Na translocação de grupo, o substrato é modificado depois que atravessa a membrana.

7. **a.** O diagrama (a) refere-se a uma bactéria gram-positiva, pois a camada de lipopolissacarídeo-fosfolipídeo-lipoproteína está ausente.
b. A bactéria gram-negativa inicialmente retém o corante violeta, mas ele é liberado quando a membrana externa é dissolvida pelo agente descolorante. Depois que o complexo corante/iodo entra, ele é retido na camada de peptideoglicano das células gram-positivas.
c. A camada externa das células gram-negativas bloqueia a entrada de penicilina.
d. Moléculas essenciais se difundem através da parede gram-positiva. Porinas e proteínas de canais específicas permitem a passagem de pequenas moléculas solúveis em água.
e. Gram-negativa.

8. Uma enzima extracelular (amilase) hidrolisa o amido em dissacarídeos (maltose) e monossacarídeos (glicose). Uma enzima carreadora (maltase) hidrolisa a maltose e absorve uma glicose para a célula. A glicose pode ser transportada por translocação de grupo na forma de glicose-6-fosfato.

9. **a.** 3
b. 4
c. 7
d. 1
e. 6
f. 2
g. 5

10. Actinomiceto.

Múltipla escolha

1.	e	**3.**	b	**5.**	d	**7.**	b	**9.**	a
2.	d	**4.**	a	**6.**	e	**8.**	e	**10.**	b

Capítulo 5

Revisão

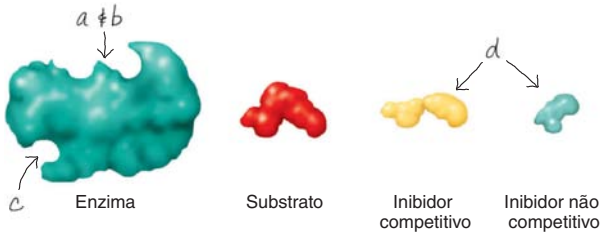
1. (a) Ciclo de Calvin-Benson, (b) glicólise, (c) ciclo de Krebs.
a. O glicerol é catabolizado pela via (b) como di-hidroxiacetona fosfato. Os ácidos graxos pela via (c) como grupos acetil.
b. Na via (c) como ácido α-cetoglutárico.
c. O gliceraldeído-3-fosfato do ciclo de Calvin-Benson entra na glicólise. O ácido pirúvico da glicólise é descarboxilado para produzir acetil para o ciclo de Krebs.
d. Em (a), entre a glicose e o gliceraldeído-3-fosfato.
e. Na conversão de ácido pirúvico em acetil, ácido isocítrico em ácido α-cetoglutárico, e ácido α-cetoglutárico em succinil~CoA.
f. Pela via (c) como grupos acetil.

g.

	Utiliza	Produz
Ciclo de Calvin-Benson	6 NADPH	
Glicólise		2 NADH
Ácido pirúvico → acetil		1 NADH
Ácido isocítrico → ácido α-cetoglutárico		1 NADH
Ácido α-cetoglutárico → Succinil~CoA		1 NADH
Ácido succínico → ácido fumárico		1 $FADH_2$
Ácido málico → ácido oxalacético		1 NADH

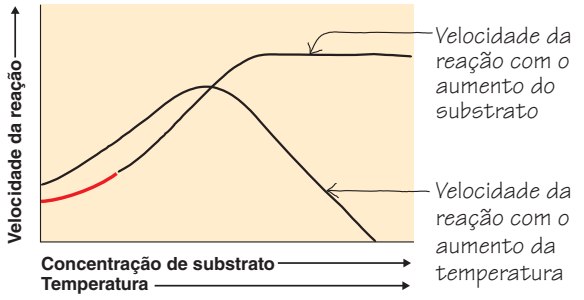
h. Di-hidroxiacetona fosfato; acetil; ácido oxalacético; ácido α-cetoglutárico.

2.



e. Quando a enzima e o substrato se combinam, a molécula de substrato é transformada.
Quando o inibidor competitivo se liga à enzima, a enzima não será capaz de se ligar ao substrato.
Quando o inibidor não competitivo se liga à enzima, o sítio ativo da enzima será alterado, de forma ela não será capaz de se ligar ao substrato.

3.



4. Oxidação-redução: uma reação acoplada, na qual uma substância perde elétrons e outra ganha elétrons.
a. O receptor final de elétrons na respiração aeróbia é o oxigênio molecular; na respiração anaeróbia, é outra molécula inorgânica.
b. Uma cadeia de transporte de elétrons é usada na respiração, mas não na fermentação. O receptor final de elétrons na respiração geralmente é inorgânico; na fermentação, geralmente é orgânico.
c. Na fotofosforilação cíclica, os elétrons retornam à clorofila. Na fotofosforilação acíclica, a clorofila recebe elétrons de átomos de hidrogênio.

5. **a.** Fotofosforilação.
b. Fosforilação oxidativa.
c. Fosforilação em nível de substrato.

6. Oxidação.

7. **a.** CO_2 **b.** Luz. **c.** Moléculas orgânicas. **d.** Luz. **e.** CO_2. **f.** Moléculas inorgânicas. **g.** Moléculas orgânicas. **h.** Moléculas orgânicas.
8. Prótons são bombeados de um lado para outro da membrana; a transferência de prótons retornando através da membrana gera ATP. **a** e **b.** A porção externa é ácida e possui carga elétrica positiva. **c.** Os sítios de conservação de energia correspondem aos três locais onde os prótons são bombeados. **d.** A energia cinética é produzida pela ATP sintase.
9. NAD^+ é necessário para a captura de mais elétrons. NADH, em geral, é reoxidado durante a respiração. NADH pode ser reoxidado na fermentação.
10. Quimioautotrófico.

Múltipla escolha

1. a **2.** d **3.** b **4.** c **5.** c **6.** b **7.** b **8.** a **9.** c **10.** b

Capítulo 6

Revisão

1. Na fissão binária, a célula alonga-se e o cromossomo se replica. Então, o material nuclear é dividido. A membrana plasmática invagina-se em direção ao centro da célula. A parede celular torna-se mais espessa e cresce entre as invaginações da membrana, resultando em duas novas células.
2. Carbono: síntese de moléculas que compõem uma célula viva. Hidrogênio: fonte de elétrons e componentes de moléculas orgânicas. Oxigênio: componente de moléculas orgânicas, receptor de elétrons em aeróbios. Nitrogênio: componente de aminoácidos. Fósforo: em fosfolipídeos e ácidos nucleicos. Enxofre: em alguns aminoácidos.
3. **a.** Catalisa a quebra de H_2O_2 em O_2 e H_2O.
   b. H_2O_2; o íon peróxido é O_2^{2-}.
   c. Catalisa a quebra de H_2O_2.

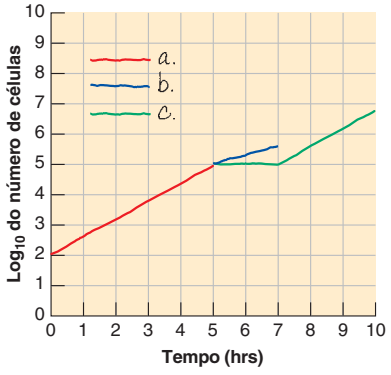
$$NADH + H^+ + H_2O_2 \xrightarrow{\text{Peroxidase}} NAD^+ + 2H_2O$$

   d. O_2^-; este ânion possui um elétron não pareado.
   e. Converte superóxido em O_2 e H_2O_2.

$$2O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{\text{Superóxido dismutase}} O_2 + H_2O_2$$

   As enzimas são importantes protegendo as células dos fortes agentes oxidantes, peróxido e superóxido, formados durante a respiração.
4. Métodos diretos são aqueles nos quais os microrganismos podem ser vistos e contados. Eles incluem contagem microscópica direta, contagem de placa, filtração e número mais provável.
5. A velocidade de crescimento das bactérias diminui com a redução da temperatura. Bactérias mesofílicas crescerão devagar em temperaturas de refrigeração e se manterão dormentes em freezer. As bactérias não deteriorarão rapidamente alimentos armazenados em um refrigerador.
6. Número de células $\times 2^{n \text{ gerações}}$ = Número total de células

$$6 \times 2^7 = 768$$

7. O petróleo pode fornecer carbono e energia para bactérias que degradam óleo; entretanto, nitrogênio e fosfato geralmente não estão disponíveis em grandes quantidades. Eles são essenciais para a produção de proteínas, fosfolipídeos, ácidos nucleicos e ATP.
8. Um meio quimicamente definido é aquele no qual a composição química exata é conhecida. Um meio complexo é aquele no qual a composição química exata não é conhecida.
9. 

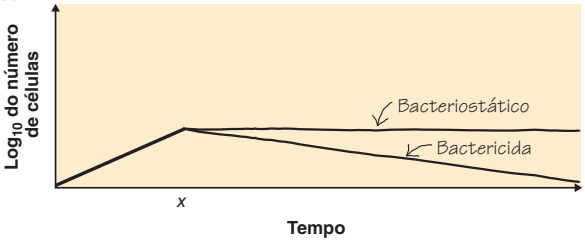
10. Frio, salino, aeróbio.

Múltipla escolha

1. c **2.** a **3.** c **4.** a **5.** c **6.** d **7.** e **8.** c **9.** b **10.** b

Capítulo 7

Revisão

1. Autoclave. Devido ao alto calor específico da água, o calor é prontamente transferido para as células.
2. A pasteurização destrói a maioria dos microrganismos que causam doenças ou provocam rapidamente a deterioração de alimentos.
3. As variáveis que afetam a determinação do ponto de morte térmica são:
   - A resistência inata ao calor da linhagem de bactéria.
   - O histórico da cultura, se foi liofilizada, umedecida, etc.
   - Agregação de células durante o teste.
   - A quantidade de água presente.
   - A matéria orgânica presente.
   - Meio e temperatura de incubação utilizados para determinar a viabilidade da cultura após aquecimento.
4. **a.** A habilidade da radiação ionizante em quebrar diretamente o DNA. Entretanto, devido à alta concentração de água nas células, são formados radicais livres (H• e OH•) que quebram fitas de DNA.
   b. Formação de dímeros de timina.
5. 

6. Todos os três processos destroem microrganismos; contudo, à medida que se aumenta a umidade e/ou a temperatura, menos tempo é necessário para se alcançar o mesmo resultado.
7. Sais e açúcares criam um ambiente hipertônico. Sais e açúcares (como conservantes) não afetam diretamente estruturas ou metabolismos celulares; eles alteram a pressão osmótica. Compotas e geleias são conservados com açúcar; carnes, em geral, são conservadas com sal. Os fungos são mais capazes do que as bactérias de crescer em altas pressões osmóticas.

8. O desinfetante B é preferível, pois pode ser mais diluído e continuar sendo efetivo.
9. Compostos de amônio quaternário são mais efetivos contra bactérias gram-positivas. Bactérias gram-negativas aderidas às rachaduras da banheira ou ao redor do ralo não serão eliminadas quando a banheira for limpa. Essas bactérias gram-negativas podem sobreviver a procedimentos de lavagem. Algumas pseudomonas podem crescer em compostos de amônio quaternário acumulados.
10. Pseudomonas (*Pseudomonas* e *Burkholderia*).

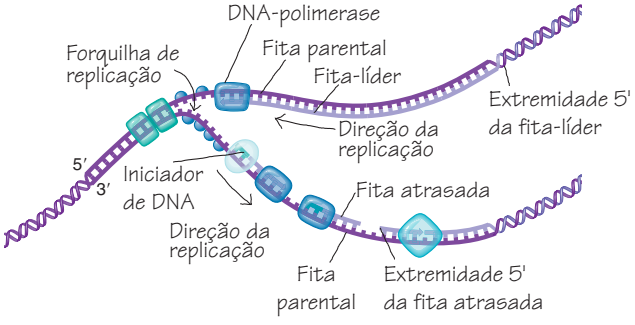
Múltipla escolha

1. d **3.** d **5.** a **7.** b **9.** b
2. b **4.** d **6.** a **8.** b **10.** b

Capítulo 8

Revisão

1. O DNA consiste em uma cadeia de açúcares alternados (desoxirribose) e grupos fosfato com uma base nitrogenada aderida à cada açúcar. As bases são adenina, timina, citosina e guanina. O DNA existe nas células na forma de duas fitas entrelaçadas, formando uma dupla-hélice. As duas fitas são mantidas unidas por ligações de hidrogênio entre as bases nitrogenadas. As bases são pareadas em uma forma específica e complementar: A-T e C-G. A informação contida na sequência de nucleotídeos do DNA é a base para a síntese de RNA e proteínas da célula.
2.



3. **a.** 2 **d.** 1
   b. 4 **e.** 5
   c. 3
4. **a.** ATATTACTTTGCATGGACT
   b. met-lis-arg-tre-(fim).
   c. TATAATGAAACGTTCCTGA
   d. Sem alteração.
   e. Cisteína substituída por arginina.
   f. Prolina substituída por treonina (mutação de troca de sentido).
   g. Mutação de fase de leitura.
   h. Timinas adjacentes podem polimerizar.
   i. ACT.
5. A deficiência de ferro pode estimular o miRNA complementar ao RNA que codifica proteínas que necessitam de ferro.
6. **a.** Após a tradução. **c.** Antes da transcrição.
   b. Após a transcrição. **d.** Antes da transcrição.
7. CTTTGA. Endósporos e pigmentos oferecem proteção contra radiação UV. Além disso, mecanismos reparadores podem remover e substituir polímeros de timina.
8. **a.** A cultura 1 se manterá a mesma. A cultura 2 se converterá em F^+, mas manterá seu genótipo original.
   b. O DNA das células doadora e receptora pode sofrer recombinação, formando combinações de $A^+B^+C^+$ e $A^-B^-C^-$. Caso o plasmídeo F também seja transferido, a célula receptora pode se tornar F^+.
9. Mutação e recombinação possibilitam a diversidade genética. Fatores ambientais selecionam os organismos sobreviventes por seleção natural. A diversidade genética é necessária para a sobrevivência de alguns organismos pelo processo de seleção natural. Os organismos que sobrevivem podem sofrer novas alterações genéticas, resultando na evolução da espécie.
10. *Escherichia coli*.

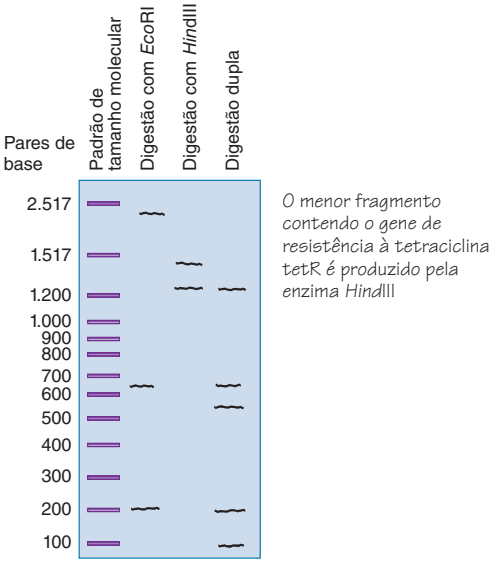
Múltipla escolha

1. c **3.** c **5.** c **7.** a **9.** d
2. d **4.** d **6.** b **8.** c **10.** a

Capítulo 9

Revisão

1. **a.** Ambos são DNA. O cDNA é um segmento de DNA produzido por uma DNA-polimerase RNA-dependente. Não é necessariamente um gene; um gene é uma unidade transcricional de DNA que codifica uma proteína ou um RNA.
   b. Ambos são DNA. O RFLP é um segmento de DNA produzido quando uma endonuclease de restrição hidrolisa o DNA. Em geral, não é um gene; um gene é uma unidade transcricional de DNA que codifica uma proteína ou um RNA.
   c. Ambos são DNA. Uma sonda de DNA é um fragmento curto de DNA de fita simples. Não é um gene; um gene é uma unidade transcricional de DNA que codifica uma proteína ou um RNA.
   d. Ambos são enzimas. A DNA-polimerase sintetiza DNA, um nucleotídeo por vez, usando uma fita de DNA como molde; a DNA ligase conecta os fragmentos (fitas de nucleotídeos).
   e. Ambos são DNA. DNAs recombinantes resultam da junção de fitas de DNA provenientes de diferentes fontes; cDNA resulta da cópia de uma fita de RNA.
   f. O proteoma é a expressão do genoma. O genoma de um organismo é uma cópia completa de sua informação genética. As proteínas codificadas por esse material genético compreendem o proteoma.
2. Na fusão de protoplastos, duas células sem parede fundem-se para combinar seu DNA. Uma grande variedade de genótipos pode resultar desse processo. Em b, c e d, genes específicos são inseridos diretamente na célula.
3. **a.** *Bam*HI, *Eco*RI, e *Hin*dIII produzem extremidades coesivas.
   b. Fragmentos de DNA produzidos com a mesma enzima de restrição se anelarão espontaneamente uns aos outros através de suas extremidades coesivas.
4. O gene pode se unir a um plasmídeo e ser inserido em uma bactéria. Com o crescimento da bactéria, o número de plasmídeos também aumentará.
   A reação em cadeia da polimerase pode produzir cópias de um gene utilizando uma DNA-polimerase e um iniciador para o gene.
5.



6. Em uma célula eucariótica, a RNA-polimerase copia o DNA; o processamento do RNA elimina os íntrons, deixando os éxons no RNA mensageiro. cDNA pode ser produzido pela transcriptase reversa a partir de mRNA.
7. Ver Tabelas 9.2 e 9.3.
8. Você provavelmente utilizou algumas células de plantas em uma placa de Petri para seu experimento. Você pode crescer essas células em um meio de cultura para células vegetais contendo tetraciclina. Somente as células contendo o novo plasmídeo crescerão.
9. No RNAi, o siRNA se liga ao mRNA, criando um RNA de dupla-fita, o qual é enzimaticamente destruído.
10. Retroviridae.

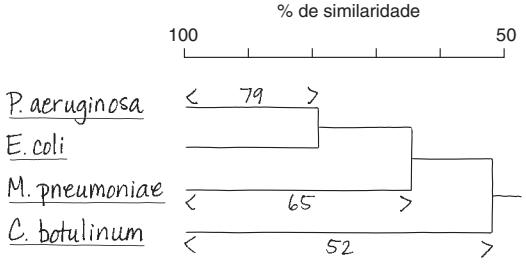
Múltipla escolha

1. b **3.** b **5.** c **7.** c **9.** e
2. b **4.** b **6.** d **8.** b **10.** a

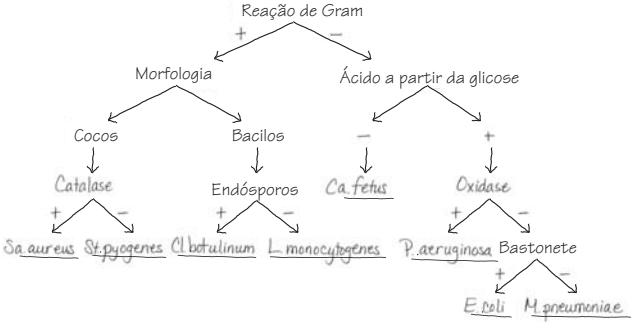
Capítulo 10

Revisão

1. A e D parecem ser mais intimamente relacionadas, uma vez que apresentam % moles de G-C similares. Não existem dois da mesma espécie.
2. A e D são as mais intimamente relacionadas.
3. O objetivo de um cladograma é demonstrar o grau de parentesco entre organismos. Uma chave dicotômica pode ser utilizada para a identificação, mas não demonstra o parentesco como o cladograma. Mycoplasma e Eschericha estão em um ramo da chave, mas o cladograma indica que Mycoplasma é mais intimamente relacionado ao Clostridium.



4. Uma legenda possível é mostrada abaixo. Chaves alternativas podem ser produzidas começando-se com dados morfológicos ou com a fermentação da glicose.



5. *Bordetella bronchiseptica.*

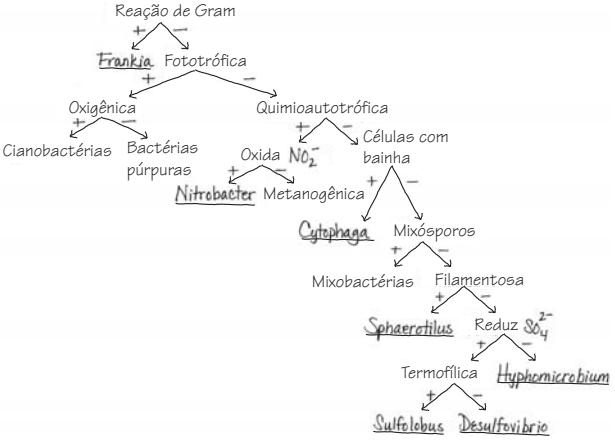
Múltipla escolha

1. b **3.** d **5.** e **7.** a **9.** a
2. e **4.** b **6.** a **8.** e **10.** b

Capítulo 11

Revisão

1. **a.** *Clostridium.*
   b. *Bacillus.*
   c. *Streptomyces.*
   d. *Mycobacterium.*
   e. *Streptococcus.*
   f. *Staphylococcus.*
   g. *Treponema.*
   h. *Spirillum.*
   i. *Pseudomonas.*
   j. *Escherichia.*
   k. *Mycoplasma.*
   l. *Rickettsia.*
   m. *Chlamydia.*
2. **a.** Ambas são fotoautotróficas oxigênicas. Cianobactérias são procariotos; algas são eucariotos.
   b. Ambos são quimio-heterotróficos capazes de formar micélio; alguns formam conídios. Actinomicetos são procariotos; fungos são eucariotos.
   c. Ambas são bactérias grandes em forma de bacilo. *Bacillus* formam endósporos, *Lactobacillus* são bacilos fermentadores e não formadores de endósporos.
   d. Ambas são bactérias pequenas em forma de bastonetes. *Pseudomonas* apresenta um metabolismo oxidativo; *Escherichia* é fermentadora. *Pseudomonas* tem flagelo polar; *Escherichia* tem flagelos peritríquios.
   e. Ambas são bactérias helicoidais. *Leptospira* (uma espiroqueta) tem um filamento axial. *Spirillum* tem flagelos.
   f. Ambas são bastonetes gram-negativos. *Escherichia* são anaeróbias facultativas e *Bacteroides* são anaeróbios.
   g. Ambos são parasitos intracelulares obrigatórios. *Rickettsia* são transmissíveis por carrapatos; *Chlamydia* têm um ciclo de desenvolvimento singular.
   h. Ambas são bactérias gram-positivas atípicas. *Mycobacterium* é um gênero álcool-ácido resistente que apresenta um alto conteúdo de G+C. *Mycoplasma* é um gênero que apresenta um baixo conteúdo de G+C e que não tem parede celular.
3. Existem muitas formas de se desenhar uma legenda. Este é um exemplo.



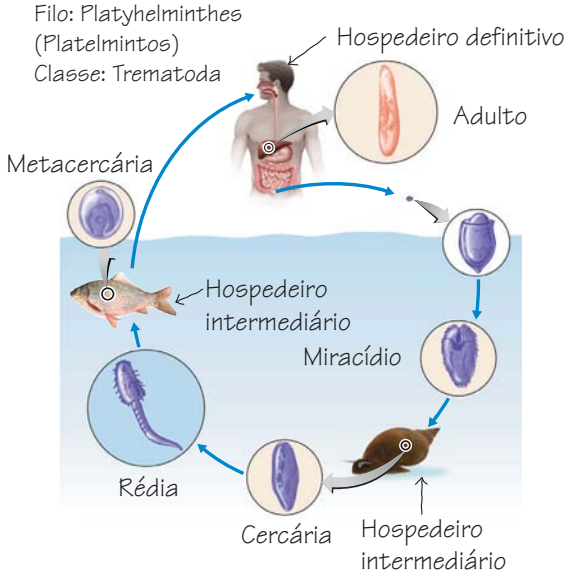
4. Metanógenos.

Múltipla escolha

1. b **3.** e **5.** b **7.** e **9.** b
2. b **4.** a **6.** c **8.** b **10.** a

Capítulo 12

Revisão

1. **a.** Sistêmica.
   b. Subcutânea.
   c. Cutânea.
   d. Superficial.
   e. Sistêmica.
2. **a.** *E. coli*.
   b. *P. chrysogenum*.
3. Artroconídio (*Trichophyton*)
4. Como os primeiros colonizadores de rochas ou solo recém-expostos, os líquens são responsáveis pela degradação química de grandes partículas inorgânicas e o consequente acúmulo de solo.
5. Micetozoários celulares existem como células ameboides individuais. Micetozoários plasmodiais são massas multinucleadas de protoplasma. Ambos sobrevivem às condições adversas do ambiente formando esporos.
6. **a.** Flagelos.
   b. *Giardia*.
   c. Nenhum.
   d. *Nosema*.
   e. Pseudópodes.
   f. *Entamoeba*.
   g. Nenhum.
   h. *Plasmodium*.
   i. Cílios.
   j. *Balantidium*.
   k. Flagelos.
   l. *Trypanosoma*.
   m. Flagelos.
   n. *Trichomonas*.
7. *Trichomonas* não sobrevive fora do hospedeiro por muito tempo, pois não forma um cisto protetor. *Trichomonas* precisa ser transferido de hospedeiro para hospedeiro rapidamente.
8. Ingestão.
9. Os órgãos reprodutivos masculinos estão em um indivíduo, e os órgãos reprodutivos femininos estão em outro indivíduo. Os nematódeos pertencem ao Filo Aschelminthes (asquelmintos).
10. 

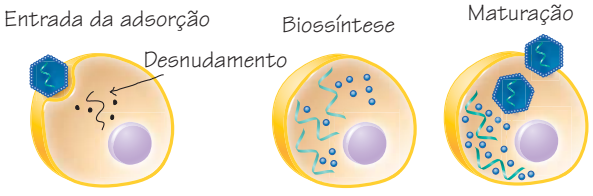
Múltipla escolha

1. d **3.** b **5.** a **7.** b **9.** a
2. b **4.** d **6.** d **8.** d **10.** c

Capítulo 13

Revisão

1. Os vírus dependem completamente de células hospedeiras vivas para a sua multiplicação.
2. Um vírus:
   - contém DNA ou RNA;
   - uma cobertura proteica circundando o ácido nucleico;
   - multiplica-se no interior de uma célula viva utilizando a maquinaria sintética da célula;
   - causa a síntese de vírions.

   Um vírion é uma partícula viral totalmente desenvolvida capaz de transferir o ácido nucleico viral para outra célula e iniciar a sua multiplicação.
3. Poliédrico (Figura 13.2); helicoidal (Figura 13.4); envelopado (Figura 13.3); complexo (Figura 13.5).
4. 

5. Ambos produzem RNA de dupla-fita, com a fita negativa servindo de molde para mais fitas positivas. As fitas positivas atuam como mRNA em ambos os grupos de vírus.
6. O tratamento de *S. aureus* com antibiótico pode ativar genes fágicos que codificam a leucocidina P-V.
7. **a.** Os vírus não são facilmente observados nos tecidos hospedeiros. Eles não podem ser facilmente cultivados para serem introduzidos em um novo hospedeiro. Além disso, os vírus são específicos para seus hospedeiros e células, o que torna difícil a substituição de um animal de laboratório para satisfazer o terceiro postulado de Koch.
   b. Alguns vírus podem infectar células sem induzir o câncer. O câncer pode não se desenvolver até muito tempo após a infecção. O câncer não parece ser contagioso.
8. **a.** Panencefalite esclerosante subaguda.
   b. Vírus comuns.
   c. As respostas podem variar. Um exemplo de mecanismo possível é a latência, em um tecido anormal.
9. **a.** Da parede celular rígida.
   b. Vetores, como insetos sugadores de seiva.
   c. Protoplastos de plantas e cultura de células de insetos.
10. Herpesviridae.

Múltipla escolha

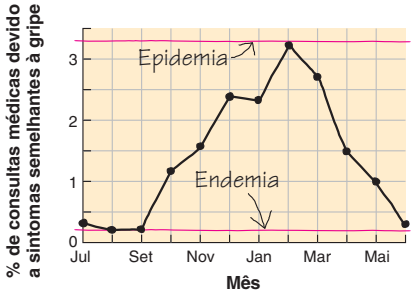
1. e **3.** b **5.** b **7.** c **9.** d
2. c **4.** c **6.** e **8.** d **10.** c

Capítulo 14

Revisão

1. **a.** Etiologia é o estudo da causa de uma doença, ao passo que patogênese é a maneira como a doença se desenvolve.
   b. *Infecção* refere-se à colonização do organismo por um microrganismo. Doença refere-se a qualquer alteração de um estado de saúde. Uma doença pode, mas nem sempre, resultar de uma infecção.
   c. Doença comunicável é aquela transmissível de um hospedeiro para outro. Doença não comunicável não pode ser transmissível de um hospedeiro para outro.
2. *Simbiose* refere-se a diferentes organismos vivendo em conjunto. Comensalismo – um organismo é beneficiado e o outro não é afetado; p. ex., corinebactéria vivendo na superfície do olho. Mutualismo – ambos os organismos são beneficiados; p. ex., *E. coli* recebe nutrientes e

temperatura constante no intestino grosso e produz vitamina K e certas vitaminas B, úteis para o hospedeiro humano. Parasitismo – um organismo é beneficiado enquanto o outro é prejudicado; p. ex., *Salmonella enterica* recebe nutrientes e calor no intestino grosso, enquanto o hospedeiro humano desenvolve gastrenterites ou febre tifoide.

3. **a.** Aguda.
   b. Crônica.
   c. Subaguda.
4. Pacientes em hospitais podem estar em uma condição comprometida e, portanto, predispostos a uma infecção. Microrganismos patogênicos geralmente são transmissíveis a pacientes por contato e por transmissão aérea. Os reservatórios da infecção são os funcionários do hospital, os visitantes e outros pacientes.
5. Mudanças nas funções corporais sentidas pelo paciente são chamadas de *sintomas*. Sintomas como fraqueza ou dor não podem ser mensurados por um médico. Mudanças objetivas que podem ser mensuradas são chamadas de *sinais*.
6. Quando microrganismos causando uma infecção local entram no sangue ou nos vasos linfáticos e são disseminados pelo corpo, o resultado é uma infecção sistêmica.
7. Microrganismos mutualistas geram mudanças químicas ou ambientais que são essenciais para o hospedeiro. Organismos comensais não são essenciais; outros organismos podem prover a necessidade.
8. Período de incubação, período prodrômico, período de doença, período de declínio (pode ser crise), período de convalescença.
9. *Escherichia coli*.
10. 

Múltipla escolha

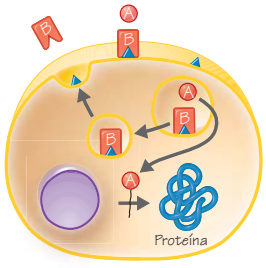
1. a **3.** a **5.** d **7.** c **9.** c
2. b **4.** d **6.** a **8.** a **10.** b

Capítulo 15

Revisão

1. A habilidade de um microrganismo em produzir a doença é chamada de *patogenicidade*. O grau de patogenicidade é a *virulência*.
2. Bactérias encapsuladas podem resistir à fagocitose e continuar crescendo. *Streptococcus pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae* produzem cápsulas que estão relacionadas à sua virulência. A proteína M, encontrada na parede celular de *Streptococcus pyogenes*, e a proteína A, encontrada na parede celular de *Staphylococcus aureus*, ajudam essas bactérias a resistir à fagocitose.
3. A hemolisina lisa hemácias; a hemólise pode fornecer nutrientes para o crescimento da célula bacteriana. As leucocidinas destroem neutrófilos e macrófagos que são ativos na fagocitose; isso diminui a resistência do hospedeiro à infecção. A coagulase provoca a coagulação do fibrinogênio no sangue; o coágulo pode proteger a bactéria da fagocitose e de outras defesas do organismo. As cinases bacterianas degradam a fibrina; elas podem destruir um coágulo feito para isolar a bactéria, permitindo, então, que o microrganismo se dissemine pelo corpo. A hialuronidase hidrolisa o ácido hialurônico que mantém as células unidas; isso pode permitir que as bactérias se disseminem pelos tecidos. Os sideróforos retiram ferro das proteínas transportadoras de ferro do hospedeiro, permitindo que a bactéria utilize o ferro para seu crescimento. As IgA-proteases destroem anticorpos IgA, os quais protegem a superfície das mucosas.
4. **a.** Inibiria a bactéria.
   b. Preveniria a aderência de *N. gonorrhoeae*.
   c. *S. pyogenes* não seria capaz de se aderir às células hospedeiras e seria mais suscetível à fagocitose.
5.

	Exotoxina	Endotoxina
Fonte bacteriana	Gram +	Gram −
Química	Proteínas	Lipídeo A
Toxigenicidade	Alta	Baixa
Farmacologia	Destrói determinadas porções ou funções fisiológicas celulares	Sistêmica, febre, fraqueza, dores e choque
Exemplo:	Toxina botulínica	Salmonelose

6. 

7. Fungos patogênicos não têm fatores de virulência específicos; cápsulas, produtos metabólicos, toxinas e respostas alérgicas contribuem para a virulência de fungos patogênicos. Alguns fungos produzem toxinas que, quando ingeridas, causam doenças. Protozoários e helmintos geram sintomas, destruindo os tecidos do hospedeiro e produzindo resíduos metabólicos tóxicos.
8. *Legionella*.
9. Os vírus escapam da resposta imune do hospedeiro multiplicando-se dentro da célula; muitos podem permanecer latentes na célula hospedeira por longos períodos. Alguns protozoários escapam do sistema imune através de mutações em seus antígenos.
10. *Neisseria gonorrhoeae*

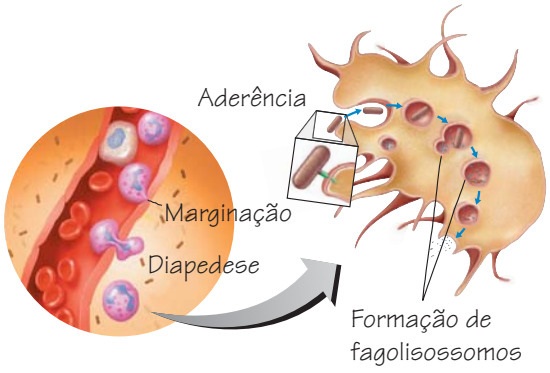
Múltipla escolha

1. d **3.** d **5.** c **7.** b **9.** d
2. c **4.** a **6.** a **8.** a **10.** c

Capítulo 16

Revisão

1. **a.** Mecânicos: movimento de saída; químicos: lisossomo, ácidos.
   b. Mecânicos: movimento de saída; químicos; ambiente ácido nas fêmeas.
2. Inflamação é a resposta do corpo a um dano ao tecido. Os sintomas de inflamação característicos são rubor, dor, calor e edema.
3. Os interferons são proteínas de defesa. Interferon α e interferon β induzem as células não infectadas a produzir proteínas antivirais. Interferon γ é produzido por linfócitos e ativa neutrófilos para destruir bactérias.
4. A endotoxina liga-se à C3b, a qual ativa C5-C9 para causar lise celular. Isso pode resultar em fragmentos livres de parede celular, os quais se ligam a mais C3b, resultando em C5-C9, danificando as membranas das células hospedeiras.

5. Os produtos tóxicos de oxigênio podem destruir patógenos.
6. Os anticorpos do receptor se combinam com os antígenos do doador e fixam o complemento; a ativação do complemento causa hemólise.
7. Inibe a formação de C3b; previne a formação de MAC; hidrolisa C5a.
8. 

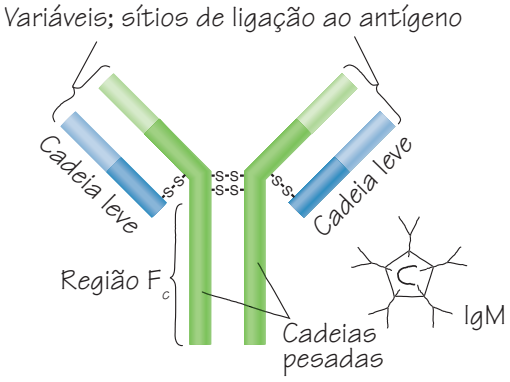
9. **a.** Inata. Facilita a aderência do fagócito e do patógeno.
   b. Inata. Liga ferro.
   c. Inata. Destrói ou inibe bactérias.
10. Monócito (macrófago).

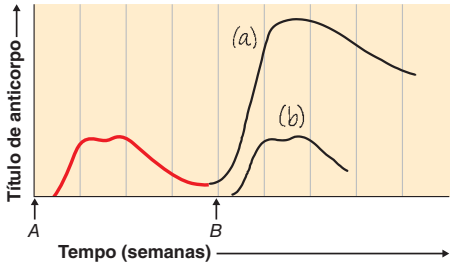
Múltipla escolha

1. a **3.** c **5.** e **7.** c **9.** d
2. d **4.** d **6.** a **8.** b **10.** e

Capítulo 17

Revisão

1. **a.** A imunidade adaptativa é a resistência a infecções obtida durante a vida do indivíduo; ela resulta da produção de anticorpos e células T. A imunidade inata refere-se à resistência de espécies ou indivíduos a determinadas doenças, que não é dependente de uma imunidade antígeno-específica.
   b. Imunidade humoral é devida a anticorpos (e células B). Imunidade celular é devida a células T.
   c. Imunidade ativa refere-se a anticorpos produzidos pelo indivíduo que os possui. Imunidade passiva refere-se a anticorpos produzidos por outra fonte, sendo, então, transferidos ao indivíduo que necessita deles.
   d. As células T_H1 produzem citocinas que ativam as células T. As citocinas produzidas pelas células T_H2 ativam células B.
   e. A imunidade natural é adquirida naturalmente, isto é, da mãe para o recém-nascido ou após uma infecção. A imunidade artificial é adquirida através de um tratamento médico, isto é, pela injeção de anticorpos ou pela vacinação.
   f. Antígenos T-dependentes: determinados antígenos precisam se combinar com antígenos próprios para serem reconhecidos por células T_H e, então, por células B. Os antígenos T-independentes podem produzir uma resposta de anticorpos sem a presença de células T.
   g. As células T podem ser classificadas de acordo com seus antígenos de superfície: as células T_H possuem o antígeno CD4; as células T_C possuem o antígeno CD8.
   h. Imunoglobulinas, anticorpos; TCRs, receptores de antígenos nas células T.
2. O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) são antígenos próprios.
   Células T_H reagem com o MHC II; células T_c reagem com o MHC I.
3. 

4. Ver Figura 17.20.
5. Células T_C (CTLs) ativadas destroem células-alvo por contato. Células T_H interagem com os antígenos para "apresentá-los" às células B para a formação de anticorpos.
   Células T_R suprimem a resposta imune. Citocinas são substâncias químicas liberadas pela célula que iniciam a resposta por outras células.
6. 

7. Ambos prevenirão a adsorção do patógeno; (a) interfere com o sítio de adsorção do patógeno; (b) interfere com o sítio receptor do patógeno.
8. O rearranjo dos genes da região V durante o desenvolvimento embrionário produz células B com diferentes genes para anticorpos.
9. A pessoa recupera-se porque produz anticorpos contra o patógeno. A resposta de memória continuará a proteger a pessoa contra o patógeno.
10. Célula dendrítica.

Múltipla escolha

1. d **3.** b **5.** d **7.** c **9.** c
2. e **4.** c **6.** e **8.** d **10.** d

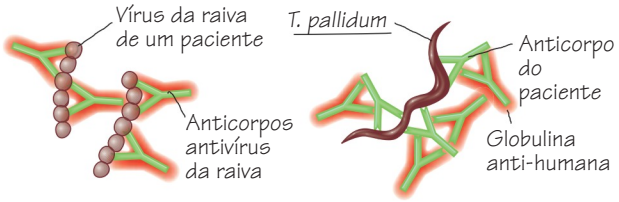
Capítulo 18

Revisão

1. **a.** Agente completo. Vírus vivo, avirulento que pode causar a doença se, por mutação, voltar ao seu estado virulento.
   b. Agente completo; bactéria destruída (por calor).
   c. Subunidade; toxina inativada (por calor ou formalina).
   d. Subunidade.
   e. Subunidade.
   f. Conjugada.
   g. Ácido nucleico.
2. **a.** Alguns vírus são capazes de aglutinar hemácias. Essa reação é usada para detectar a presença de um grande número de vírions capazes de causar hemaglutinação (p. ex., vírus *influenza*).
   b. Anticorpos produzidos contra vírus que são capazes de aglutinar hemácias inibirão a aglutinação. A inibição da hemaglutinação pode ser usada para detectar a presença de anticorpos contra esses vírus.

c. Este procedimento é usado para detectar anticorpos que reagem com antígenos solúveis, primeiro ligando-os a esferas de látex insolúveis. O procedimento pode ser usado para detectar a presença de anticorpos desenvolvidos durante alguma infecção micótica ou helmíntica.

3.

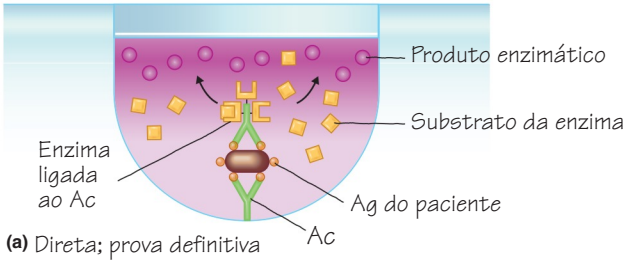


(a) Direta; prova definitiva (b) Indireta

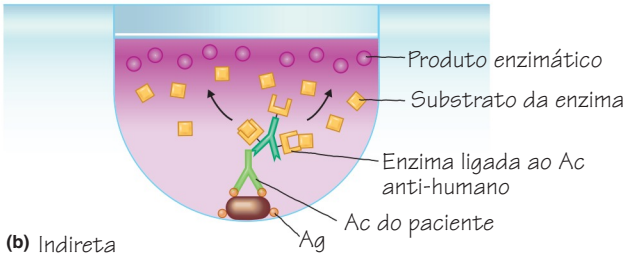
4. Ver Figura 18.2.

5. Se um excesso de anticorpo está presente, o antígeno se ligará a várias moléculas de anticorpo. Se um excesso de antígeno está presente, o anticorpo se ligará a vários antígenos. Ver Figura 18.3.

6.



(a) Direta; prova definitiva



(b) Indireta

7. Antígenos particulados reagem em reações de aglutinação. Os antígenos podem ser células ou antígenos solúveis ligados a partículas sintéticas. Antígenos solúveis participam de reações de precipitação.

8. **a.** 5 **b.** 4, 6 **c.** 1 **d.** 3 **e.** 6 **f.** 2, 4

9. **a.** 5 **b.** 3 **c.** 1 **d.** 6 **e.** 2 **f.** 4

10. Teste cutâneo da tuberculina positivo; a pessoa tem anticorpos contra *M. tuberculosis*.

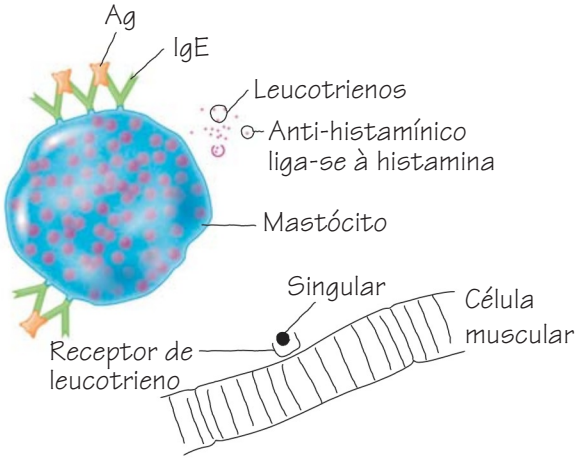
Múltipla escolha

1. c **2.** d **3.** b **4.** c **5.** a **6.** b **7.** c **8.** a **9.** b **10.** c

Capítulo 19

Revisão

1.



2. O soro do paciente receptor contém complemento; a ativação do complemento causa hemólise.

3. Os anticorpos do paciente receptor reagirão com o tecido do doador.

4. Ver Figura 19.7.

a. Os sintomas observados são devidos às linfocinas.

b. Quando uma pessoa entra em contato com o carvalho venenoso pela primeira vez, o antígeno (catecóis nas folhas) liga-se às células teciduais, é fagocitado por macrófagos e é apresentado a receptores na superfície de células T. O contato entre o antígeno e a célula T apropriada estimula a célula T a proliferar e a se tornar sensibilizada. Com a subsequente exposição ao antígeno, a célula T sensível libera linfocinas, e uma hipersensibilidade tardia ocorre.

c. Acredita-se que pequenas doses repetidas do antígeno sejam responsáveis pela produção de IgG (anticorpos de bloqueio).

5. Pacientes com lúpus têm anticorpos contra seu próprio DNA.

6. Citotóxica: Anticorpos reagem com antígenos celulares de superfície.
Imunocomplexo: complexos anticorpo-complemento se depositam nos tecidos.
Celular: as células T destroem células próprias. (Ver Tabela 19.1)

7. Natural
Congênita
Infecções virais, mais notavelmente pelo HIV
Artificial
Induzida por fármacos imunossupressores
Resultado: aumento da suscetibilidade a várias infecções dependendo do tipo de imunodeficiência.

8. As células tumorais possuem antígenos tumorais específicos, como o TSTA e o antígeno T. As células T_C sensibilizadas podem reagir com os antígenos tumorais específicos, iniciando a lise das células tumorais.

9. Algumas células malignizadas podem escapar do sistema imune por modulação antigênica ou por intensificação imunológica. A imunoterapia pode estimular uma melhora imunológica. As defesas do corpo contra o câncer são mediadas por células e não humorais. A transferência de linfócitos poderia causar a doença enxerto *versus* hospedeiro.

10. Anticorpo IgE.

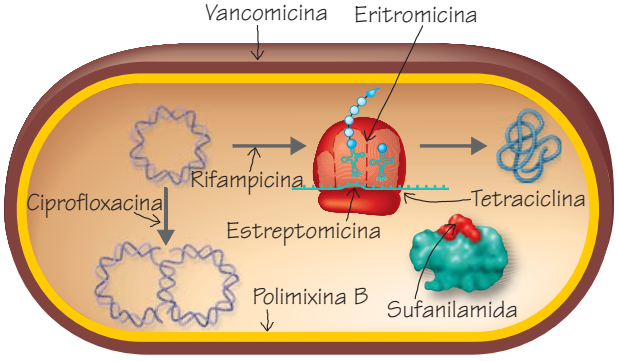
Múltipla escolha

1. b **3.** b **5.** d **7.** a **9.** c
2. b **4.** a **6.** e **8.** d **10.** b

Capítulo 20

Revisão

1.



2. O antibiótico (1) deve exibir toxicidade seletiva; (2) deve apresentar amplo espectro; (3) não deve produzir hipersensibilidade no hospedeiro; (4) não deve gerar resistência; e (5) não deve afetar a microbiota normal.

3. Como os vírus utilizam a maquinaria metabólica da célula hospedeira, é difícil atingir o vírus sem prejudicar o hospedeiro. Fungos, protozoários e helmintos possuem células eucarióticas. Portanto, fármacos antivirais, antifúngicos, antiprotozoóticos e anti-helmínticos também devem afetar as células eucarióticas.

4. Resistência aos fármacos é a falta de suscetibilidade, por parte do microrganismo, a um agente quimioterápico. A resistência pode se desenvolver quando os microrganismos são constantemente expostos a um agente antimicrobiano. Formas de se minimizar o desenvolvimento de microrganismos resistentes aos fármacos incluem o uso moderado dos agentes antimicrobianos; seu uso correto de acordo com a prescrição médica; ou a administração simultânea de dois ou mais fármacos.

5. O uso simultâneo de dois agentes pode prevenir o desenvolvimento de linhagens resistentes de microrganismos, beneficiar-se do efeito sinérgico dos fármacos, proporcionar terapia até que o diagnóstico seja feito e diminuir a toxicidade dos fármacos individualmente pela redução de suas dosagens em combinação. Um problema que pode resultar do uso simultâneo de dois agentes é o efeito antagonista.

6. **a.** Como a polimixina B, causa vazamento da membrana plasmática.
b. Interfere na tradução.

7. **a.** Inibe a formação de ligação peptídica.
b. Previne a translocação do ribossomo ao longo do mRNA.
c. Interfere na ligação entre o tRNA e o complexo ribossomo-mRNA.
d. Modifica a conformação da subunidade ribossomal 30S, resultando na leitura incorreta do mRNA.
e. Previne a formação da subunidade ribossomal 70S.
f. Previne a liberação do peptídeo nascente do ribossomo.

8. A DNA-polimerase adiciona bases à extremidade 3′–OH.

9. **a.** A penicilina inibe a síntese da parede celular bacteriana. A equinocandina inibe a síntese da parede celular fúngica.
b. O imidazol interfere com a síntese da membrana citoplasmática fúngica.
A polimixina B degrada qualquer membrana plasmática.

10. Vírus da imunodeficiência humana.

Múltipla escolha

1. b **3.** a **5.** a **7.** e **9.** c
2. a **4.** b **6.** d **8.** b **10.** c

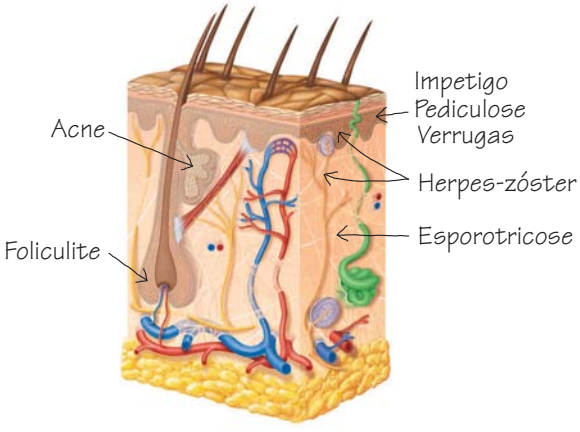
Capítulo 21

Revisão

1. As bactérias normalmente entram por aberturas não aparentes na pele. Patógenos fúngicos (exceto os subcutâneos) frequentemente crescem na própria pele. Infecções virais da pele (exceto verrugas e herpes simples) com frequência ganham acesso ao organismo pelo trato respiratório.

2. *Staphylococcus aureus; Streptococcus pyogenes.*

3.



4.

Agente etiológico	Sintomas clínicos	Modo de transmissão
P. acnes	Glândulas sebáceas infectadas	Contato direto
S. aureus	Folículos pilosos infectados	Contato direto
Papovavírus	Tumor benigno	Contato direto
Herpes-vírus	Erupção vesicular	Via respiratória
Enterovírus	Erupção plana ou elevada	Contato direto
Paramixovírus	Erupção papular, manchas de Koplik	Via respiratória
Togavírus	Erupção macular	Via respiratória

5. O teste determina a suscetibilidade feminina à rubéola. Se o teste for negativo, ela é suscetível à doença. Se ela adquirir a doença durante a gestação, o feto pode se tornar infectado. Uma mulher suscetível deve ser vacinada.

6.

Sintomas	Doença
Manchas de Koplik	Sarampo
Erupção macular	Sarampo
Erupção vesicular	Varicela
Pequenas erupções maculares	Rubéola
"Bolhas"	Herpes labial
Úlcera da córnea	Ceratoconjuntivite

7. O sistema nervoso central pode ser invadido após um episódio de ceratoconjuntivite, o que resulta em encefalite.

8. Vírus do sarampo, caxumba e rubéola atenuados.

9. O paciente tem sarna, uma infestação de ácaros na pele. A sarna é tratada com o inseticida permetrina ou hexacloreto de gama-benzeno. A presença de artrópodes de seis patas (insetos) indica pediculose (piolhos).

10. *Propionibacterium acnes.*

Múltipla escolha

1. c **3.** b **5.** d **7.** e **9.** a
2. d **4.** c **6.** d **8.** d **10.** d

Capítulo 22

Revisão

1. Os sintomas do tétano são decorrentes da neurotoxina e não do crescimento bacteriano (infecção e inflamação).

2. **a.** Vacinação com o toxoide tetânico.
b. Imunização com anticorpos antitoxina tetânica.

3. "Higienizados inadequadamente", uma vez que o *C. tetani* é encontrado em solos que podem contaminar um ferimento. "Perfuração profunda", pois provavelmente é anaeróbio. "Nenhum sangramento", porque o fluxo sanguíneo garante um ambiente aeróbio e também alguma depuração.

4. Etiologia – picornavírus (poliovírus).

Transmissão – ingestão de água contaminada.

Sintomas – dores de cabeça, dores de garganta, febre, náusea; raramente causa paralisia.

Prevenção –tratamento de esgotos.

Essas vacinações podem prover imunidade ativa adquirida artificialmente, uma vez que induzem a formação de anticorpos. Contudo, elas não previnem ou revertem danos aos nervos.

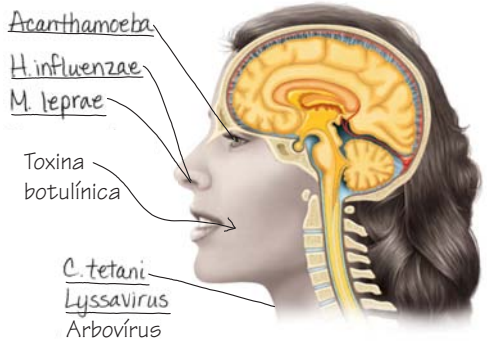
5.

Agente causador	População suscetível	Transmissão	Tratamento
N. meningitidis	Crianças; recrutas militares	Respiratória	Penicilina
H. influenzae	Crianças	Respiratória	Rifampicina
S. pneumoniae	Crianças; idosos	Respiratória	Penicilina
L. monocytogenes	Qualquer pessoa	Origem alimentar	Penicilina
C. neoformans	Indivíduos imunossuprimidos	Respiratória	Anfotericina B

6.

Doença	Etiologia	Transmissão	Sintomas	Tratamento
Encefalite por arbovírus	Togavírus, Arbovírus	Mosquitos (*Culex*)	Cefaleia, febre, coma	Soro imune
Tripanossomíase africana	*T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense*	Mosca Tsé-tsé	Diminuição da atividade física e acuidade mental	Suramm; melarsoprol
Botulismo	*C. botulinum*	Ingestão	Paralisia flácida	Antitoxina
Hanseníase	*M. leprae*	Contato direto	Áreas insensíveis na pele	Dapsona

7.



8. Tratamento pós-exposição – imunização passiva com anticorpos seguida de imunização ativa com HDCV. Tratamento pré-exposição – imunização ativa com HDCV.

Após exposição à raiva, anticorpos são imediatamente necessários para inativar o vírus. A imunização passiva fornece esses anticorpos. A imunização ativa proporciona anticorpos por um período mais longo, mas eles não são formados imediatamente.

9. O agente causador da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) é transmissível. Embora existam algumas evidências de que possa ser uma doença hereditária, ela pode ser transmissível por transplantes. As semelhanças com os vírus incluem: (1) os príons não podem ser cultivados por métodos bacteriológicos convencionais e (2) os príons não são facilmente observáveis nos pacientes com CJD.

10. *Cryptococcus neoformans*.

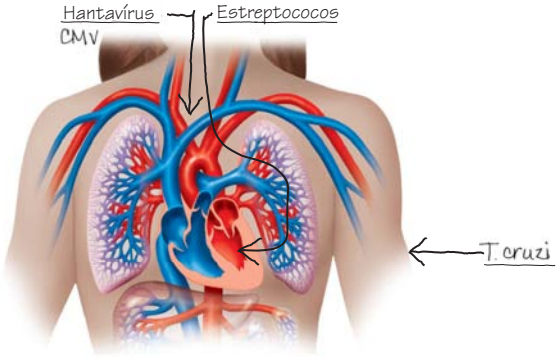
Múltipla escolha

1. a **3.** a **5.** a **7.** b **9.** c
2. c **4.** b **6.** c **8.** a **10.** a

Capítulo 23

Revisão

1.



2.

Doença	Agente causador	Condições predisponentes
S.p.	*Str. pyogenes*	Aborto ou parto
E.b.s.	Estreptococos α-hemolíticos	Lesões preexistentes
E.b.a	*S. aureus*	Válvulas cardíacas anormais
F.r.	*Str. pyogenes*	Autoimunidade

3. Todas são doenças causadas por riquétsias transmissíveis por vetor. Elas diferem entre si em relação ao (à) (1) agente etiológico, (2) vetor, (3) severidade e mortalidade e (4) incidência (isto é, epidêmica, esporádica).

4.

Agente causador	Vetor	Tratamento
Plasmodium	*Anopheles*	Derivados de quinina
Flavivirus	*Aedes aegypti*	Nenhum
Flavivirus	*Aedes aegypti*	Nenhum
Borrelia	Carrapatos moles	Tetraciclina
Leishmania	Mosquitos-palha	Antimônio

5.

Doença	Agente causador	Transmissão	Reservatório
Tularemia	*Francisella tularensis*	Abrasões na pele, ingestão, inalação, mordeduras	Coelhos
Brucelose	*Brucella* spp.	Ingestão de leite, contato direto	Gado
Antraz	*Bacillus anthracis*	Abrasões na pele, ingestão, inalação	Solo, gado
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Picada de carrapatos	Cervos, camundongos
Erliquiose	*Ehrlichia* spp.	Picada de carrapatos	Cervos
Doença da inclusão citomegálica	HHV-5	Sangue, saliva	Seres humanos
Peste	*Yersinia pestis*	Picada de pulgas, inalação	Roedores

6.

Doença	Agente causador	Transmissão	Reservatório	Área endêmica
Esquistossomose	*Schistosoma* spp.	Penetração ativa da pele	Caramujos aquáticos	Ásia, América do Sul
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	Ingestão, inalação	Gatos	Estados Unidos
Doença de Chagas	*Trypanosoma cruzi*	Barbeiro (“inseto beijador”)	Roedores	América Central

7.

	Reservatório	Etiologia	Transmissão	Sintomas
Doença da arranhadura do gato	Gatos	*Bartonella henselae*	Arranhões; tocar os olhos, pulgas	Edema dos linfonodos, febre, mal-estar
Toxoplasmose	Gatos	*Toxoplasma gondii*	Ingestão	Nenhum, infecções congênitas, dano neurológico

8. O tecido gangrenado é anaeróbio e apresenta nutrientes adequados para o desenvolvimento de *C. perfringens*.

9. A mononucleose infecciosa é causada pelo vírus EBV e é transmissível por secreções orais.

10. Vírus da rubéola.

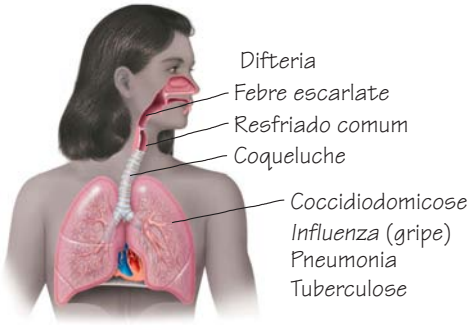
Múltipla escolha

1. a **2.** e **3.** d **4.** c **5.** a **6.** c **7.** a **8.** c **9.** c **10.** c

Capítulo 24

Revisão

1.



2. A pneumonia por micoplasma é causada pela bactéria *Mycoplasma pneumoniae*. A pneumonia viral pode ser causada por vários vírus diferentes. A pneumonia por micoplasma pode ser tratada com tetraciclinas, ao passo que a pneumonia viral não.

3.

Doença	Agente causador	Sintomas
Trato respiratório superior		
Resfriado comum	Coronavírus	Espirros, secreções nasais excessivas, congestão
Trato respiratório inferior		
Pneumonia viral	Diversos vírus	Febre, dispneia, dores no peito
Gripe (*influenza*)	Vírus *influenza*	Calafrios, febre, cefaleia, dores musculares
RSV	Vírus sincicial respiratório	Tosse, sibilos

A amantadina é usada para o tratamento da gripe (*influenza*); o palivizumab, para o tratamento de infecções pelo RSV que apresentam risco à vida.

4.

Doença	Sintomas
Faringite estreptocócica	Faringite e tonsilite
Febre escarlate	Erupção e febre
Difteria	Membrana ao longo da garganta
Coqueluche	Tosse paroxismal
Tuberculose	Tosse, tubérculos
Pneumonia pneumocócica	Pulmões avermelhados, febre
Pneumonia por *H. influenzae*	Similares à pneumonia pneumocócica
Pneumonia por clamídia	Febre baixa, tosse e cefaleia
Otite média	Dor de ouvido
Legionelose	Febre e tosse
Psitacose	Febre e cefaleia
Febre Q	Calafrios e dores no peito
Epiglotite	Epiglote inflamada e com abscessos
Mieloidose	Pneumonia

Consulte Doenças em foco 24.1, 24.2 e 24.3 para completar a tabela.

5. A inalação de um grande número de esporos de *Aspergillus* ou *Rhizopus* pode causar infecções em pessoas imunossuprimidas, com câncer e diabetes.

6. Não. Muitos organismos diferentes (bactérias gram-positivas, gram-negativas e vírus) podem causar pneumonias. Cada um desses microrganismos é suscetível a diferentes agentes antimicrobianos.

7.

Doença	Áreas endêmicas nos Estados Unidos
Histoplasmose	Estados adjacentes aos rios Mississippi e Ohio
Coccidioidomicose	Sudoeste dos Estados Unidos
Blastomicose	Mississipi
Pneumocistose	Ubíquo

Consulte Doenças em foco 24.3 para completar a tabela.

8. No teste da tuberculina, derivado de proteína purificada (PPD, de *purified protein derivative*) de *M. tuberculosis* é injetado na pele. Endurecimento e vermelhidão na área ao redor do sítio da injeção são indicativos de uma infecção ativa ou imunidade à tuberculose.
9. **a.** *Staphylococcus aureus*.
   b. *Streptococcus pyogenes*.
   c. *S. pneumoniae*.
   d. *Corynebacterium diphtheriae*.
   e. *Mycobacterium tuberculosis*.
   f. *Moraxella catarrhalis*.
   g. *Bordetella pertussis*.
   h. *Burkholderia pseudomallei*.
   i. *Legionella pneumophila*.
   j. *Haemophilus influenzae*.
   k. *Chlamydophila psittaci*.
   l. *Coxiella burnetti*.
   m. *Mycoplasma pneumoniae*.
10. *Bordetella pertussis*.

Múltipla escolha

1.	a	**3.**	e	**5.**	c	**7.**	a	**9.**	b
2.	c	**4.**	a	**6.**	b	**8.**	e	**10.**	d

Capítulo 25

Revisão

1.

	Agente causador	Modo de transmissão
Intoxicação por aflatoxina	*Aspergillus flavus*	Ingestão da toxina
Criptosporidiose	*Cryptosporidium hominis*	Ingestão
Oxiurose	*Enterobius vermicularis*	Ingestão
Tricuríase	*Trichuris trichiura*	Ingestão

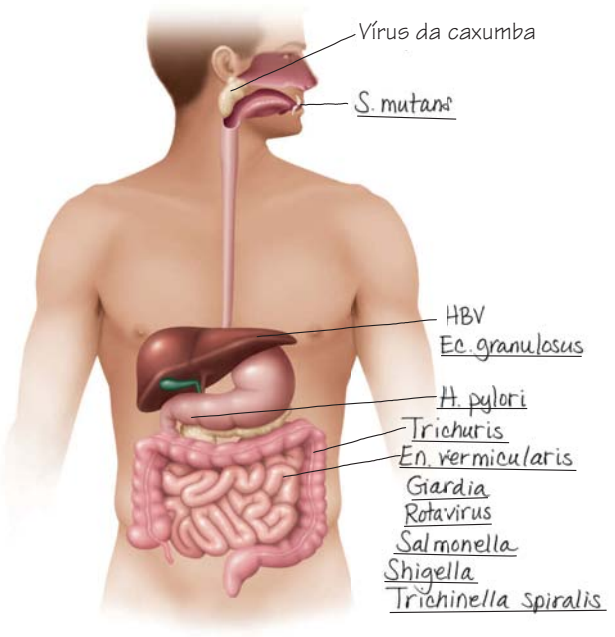
Consulte Doenças em foco 25.5 para completar a tabela.

2.

Agente causador	Alimentos suspeitos	Prevenção
V. parahaemolyticus	Ostras, camarões	Cozimento
V. cholerae	Água	
E. coli O157	Água, vegetais, carne moída	Cozimento
C. jejuni	Frango	Cozimento
Y. enterocolitica	Carne, leite	Cozimento
C. perfringens	Carne	Refrigeração após o cozimento
B. cereus	Pratos com arroz	Refrigeração após o cozimento
S. aureus	Alimentos cremosos, salgados	Refrigerar os alimentos
S. enterica	Ovos, aves domésticas, vegetais	Cozimento
Shigella spp.	Água, contaminação fecal ambiental	Desinfecção

Consulte Doenças em foco 25.2 para completar a tabela.

3.



4. Certas linhagens de *E. coli* podem produzir uma enterotoxina ou invadir o epitélio do intestino grosso.
5. Toxina produzida por um fungo; ver página 732.
6. Todas as quatro são causadas por protozoários. As infecções são adquiridas pela ingestão de água contaminada com protozoários. A giardíase é caracterizada por diarreia prolongada. A disenteria amebiana é a mais grave das disenterias, apresentando sangue e muco nas fezes. *Cryptosporidium* e *Cyclospora* causam doenças severas em pessoas imunocomprometidas.
7. **Intoxicações alimentares**: os microrganismos devem crescer nos alimentos desde o momento de sua preparação até seu consumo. Isso normalmente ocorre quando os alimentos são guardados sem refrigeração ou conservados de forma inapropriada. Os agentes etiológicos (*Staphylococcus aureus* ou *Clostridium botulinum*) devem produzir uma exotoxina. Tempo para o surgimento dos sintomas: 1 a 48 horas. Duração: alguns dias. Tratamento: agentes antimicrobianos não são efetivos. Os sintomas do paciente devem ser tratados.

   Infecções alimentares: microrganismos viáveis devem ser ingeridos com a água ou os alimentos. Os organismos podem estar presentes durante a preparação do alimento e sobreviver ao processo de cozimento, ou ser inoculados posteriormente, pela manipulação do alimento. Os agentes etiológicos normalmente são bactérias gram-negativas (*Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio* e *Escherichia*) que produzem endotoxinas. O *Clostridium perfringens* é uma bactéria gram-positiva que causa infecção alimentar. Tempo para o surgimento dos sintomas: 12 horas a 2 semanas. Duração: mais longa do que a da intoxicação, uma vez que os microrganismos estão se multiplicando no paciente. Tratamento: reidratação.
8.

Doença	Sítio	Sintomas
Caxumba	Glândulas parótidas	Inflamação das glândulas parótidas e febre
Hepatite A	Fígado	Anorexia, febre e diarreia
Hepatite B	Fígado	Anorexia, febre, dores nas articulações, icterícia
Gastrenterites virais	Trato gastrintestinal inferior	Náuseas, diarreia e vômito

Consulte Doenças em foco 25.3 e 25.4 para completar esta questão.

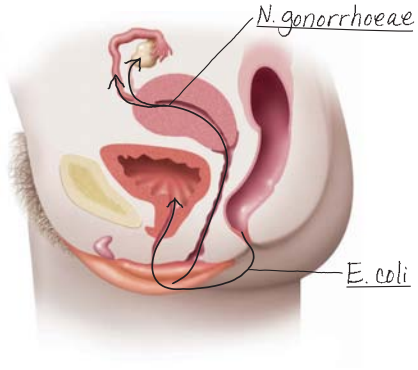
9. Cozimento completo das carnes. Eliminação das fontes de contaminação do gado bovino e de suínos.
10. *Giardia*.

Múltipla escolha

1. d **3.** e **5.** e **7.** b **9.** a
2. e **4.** b **6.** b **8.** e **10.** d

Capítulo 26

Revisão

1. 

2. Infecções do trato urinário podem ser transmissíveis por higiene pessoal inapropriada e também por contaminação durante procedimentos médicos. Elas frequentemente são causadas por patógenos oportunistas.
3. A proximidade entre o ânus e a uretra e o comprimento relativamente curto da uretra podem permitir a contaminação da bexiga em mulheres. As infecções gastrintestinais também constituem um fator de predisposição para a cistite em mulheres.
4. A *Escherichia coli* causa aproximadamente 75% das infecções. Vias de entrada incluem o trato urinário inferior ou infecções sistêmicas.
5.

Doença	Sintomas	Diagnóstico
Vaginose bacteriana	Odor de peixe	Odor, pH, células indicadoras
Gonorreia	Micção dolorosa	Isolamento de *Neisseria*
Sífilis	Cancro	FTA-ABS
DIP	Dor abdominal	Cultura do patógeno
UNG	Uretrite	Ausência de *Neisseria*
LGV	Lesão, edema dos linfonodos	Visualização de *Chlamydia* nas células
Cancroide	Úlcera inchada	Isolamento de *Haemophilus*

Consulte Doenças em foco 26.2 e 26.3 para completar a tabela.

6. Sintomas – sensação de ardor, vesículas, micção dolorosa.
Etiologia – vírus *herpes simplex* tipo 2 (às vezes tipo 1). Quando as lesões não estão presentes, o vírus está latente e não comunicável.
7. *Candida albicans* – prurido severo; corrimento espesso e amarelado, com aspecto de queijo. *Trichomonas vaginalis* – corrimento amarelo e profuso, de odor desagradável.
8.

Doença	Prevenção de doença congênita
Gonorreia	Tratamento dos olhos do recém-nascido
Sífilis	Prevenção e tratamento da doença da mãe
UNG	Tratamento dos olhos do recém-nascido
Herpes genital	Parto por cesariana durante o período de infecção ativa

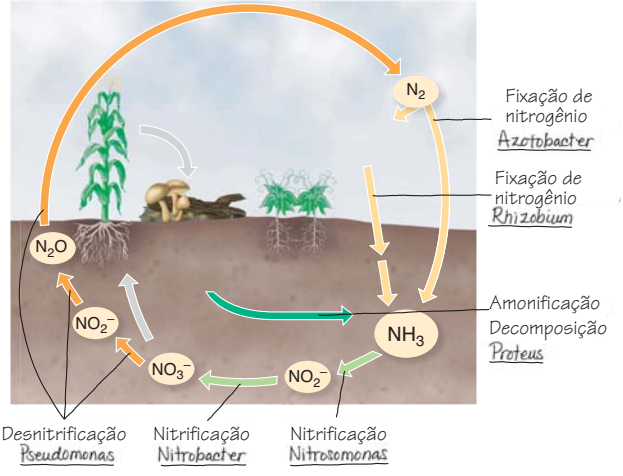
9. *Chlamydia trachomatis*.

Múltipla escolha

1. b **3.** a **5.** d **7.** c **9.** b
2. e **4.** c **6.** c **8.** b **10.** a

Capítulo 27

Revisão

1. O coala deve ter um órgão que abriga uma grande população de microrganismos capazes de degradar a celulose.
2. O *Penicillium* deve produzir penicilina para reduzir a competição com bactérias de crescimento mais rápido.
3. **a.** Aminoácidos.
b. SO_4^{2-}
c. Plantas e bactérias.
d. H_2S
e. Carboidratos.
f. S^0
4. O fósforo deve estar disponível para todos os organismos.
5. 

6. Cianobactérias: com os fungos, as cianobactérias atuam como o parceiro fotoautotrófico em um líquen; elas também podem fixar o nitrogênio no líquen. Com *Azolla*, elas fixam nitrogênio.
Micorrizas: fungos que crescem dentro e sobre as raízes de plantas superiores; aumentam a absorção de nutrientes.
Rhizobium: nos nódulos radiculares de legumes; fixam nitrogênio.
Frankia: nos nódulos radiculares de amieiros, roseiras, e outras plantas; fixam nitrogênio.
7. Sedimentação.
Tratamento por floculação.
Filtração em areia (ou em carvão ativado).
Cloração.
A quantidade de tratamento anterior à cloração depende da quantidade de matéria orgânica e inorgânica na água.
8. **a.** 2 **e.** 3
b. 1 **f.** 2
c. 2 **g.** 3
d. 2
9. Biodegradação do esgoto, herbicidas, óleo ou bifenilos policlorados (PCBs).
10. Cianobactérias (*Anabaena*).

Múltipla escolha

1. a **3.** b **5.** c **7.** b **9.** e
2. b **4.** b **6.** c **8.** b **10.** c

Capítulo 28

Revisão

1. Microbiologia industrial é a ciência que utiliza microrganismos para gerar produtos ou executar um processo. A microbiologia industrial gera (1) substâncias químicas, como os antibióticos, os quais de outro modo não estariam disponíveis, (2) processos para remover ou destoxificar poluentes, (3) alimentos fermentados que têm melhor sabor ou maior validade e (4) enzimas necessárias à manufatura de diversos produtos.

2. O objetivo da esterilização comercial é eliminar organismos que causam deterioração dos alimentos e doenças. O objeto da esterilização hospitalar é a esterilização completa.

3. O ácido nas amoras prevenirá o crescimento de alguns micróbios.

4. Leite $\xrightarrow{\text{Bactérias do ácido láctico}}$ Coalho + Soro
↓ ↓
Queijo Resíduo

Queijos endurecidos são maturados por bactérias ácido láctico (BAL) que crescem anaerobiamente no interior da massa (coalho). Queijos macios são maturados por fungos que crescem aerobicamente na parte externa da massa.

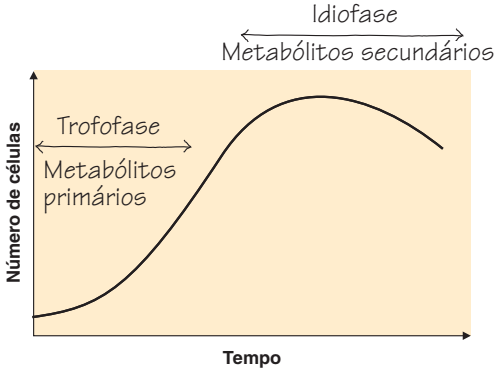
5. Os nutrientes devem estar dissolvidos na água; a água também é necessária para a hidrólise. O malte é a fonte de carbono e energia que as leveduras fermentarão para produzir o álcool. O malte contém glicose e maltose obtidas a partir da ação da amilase sobre o amido contido nas sementes (p. ex., cevada).

6. Um biorreator fornece as seguintes vantagens sobre os frascos simples:
- Volumes maiores de cultura podem ser cultivados.
- Instrumentação processual pode ser utilizada para o monitoramento e controle de condições ambientais críticas, como pH, temperatura, oxigênio dissolvido e aeração.
- Sistemas de esterilização e higienização são projetados no próprio local.
- Oferece a possibilidade de sistemas de coleta e amostragem asséptica de amostras durante o processo.
- Características aprimoradas de aeração e mistura que resultam em uma melhora do crescimento celular e em uma densidade final de células elevada.
- Possibilidade de elevado grau de automação.
- Melhoria dos processos de reprodutibilidade.

7. (1) Enzimas não geram resíduos perigosos. (2) Enzimas funcionam sob condições razoáveis; p. ex., elas não requerem altas temperaturas ou acidez. (3) O uso de enzimas elimina a necessidade de se usar petróleo na síntese química de solventes, como álcool e acetona. (4) Enzimas são biodegradáveis. (5) Enzimas não são tóxicas.

8. A produção do álcool etílico a partir do milho; ou de metano a partir do processamento do esgoto. Alcoóis e hidrogênio são produzidos por fermentação; metano é produzido por respiração anaeróbia.

9.



10. *Saccharomyces cerevisiae*.

Múltipla escolha

1. c **3.** e **5.** b **7.** e **9.** b
2. b **4.** c **6.** c **8.** a **10.** a

Apêndice A

Expoentes, notação exponencial, logaritmos e tempo de geração

Expoentes e notação exponencial

Os números muito grandes e os muito pequenos, como 4.650.000.000 e 0,00000032, são complicados de se trabalhar. É mais conveniente expressar esses números pela notação exponencial, ou seja, como potência de 10. Por exemplo, $4{,}65 \times 10^9$ está expresso em notação exponencial padrão, ou **notação científica**: 4,65 é o *coeficiente*, e 9 é a potência, ou *expoente*. Na notação exponencial padrão, o coeficiente é sempre um número entre 1 e 10, e o expoente pode ser positivo ou negativo.

Para alterar um número para a notação exponencial, siga duas etapas. Primeiro, determine o coeficiente, movendo a vírgula decimal até que exista apenas um dígito diferente de zero à esquerda dela. Por exemplo, em

o coeficiente é 3,2. Após, determine o expoente, contando o número de casas que você moveu o ponto decimal. Se você o movimentou à esquerda, o expoente é positivo. Se você o moveu à direita, o expoente é negativo. No exemplo, você moveu o ponto decimal sete casas para a direita, de modo que o expoente é -7. Assim,

$$0{,}00000032 = 3{,}2 \times 10^{-7}$$

Agora, suponha que você esteja trabalhando com um número grande, em vez de um número muito pequeno. As mesmas regras se aplicam, mas o valor exponencial será positivo, em vez de negativo. Por exemplo,

$$4.650.000.000 = 4{,}65 \times 10^9$$

Para multiplicar números escritos em notação exponencial, multiplique os coeficientes e *adicione* os expoentes. Por exemplo,

$$(3 \times 10^4) \times (2 \times 10^3) =$$
$$(3 \times 2) \times (10^{4+3}) = 6 \times 10^7$$

Para dividir, divida o coeficiente e *subtraia* os expoentes. Por exemplo,

$$\frac{3 \times 10^4}{2 \times 10^3} = \frac{3}{2} \times 10^{4-3} = 1{,}5 \times 10^1$$

Os microbiologistas utilizam a notação exponencial em muitas situações. Por exemplo, a notação exponencial é usada para descrever o número de microrganismos em uma população. Esses números frequentemente são muito grandes (ver Capítulo 6). Outra aplicação da notação exponencial é expressar concentrações de substâncias químicas em uma solução – substâncias químicas, como os componentes de um meio (Capítulo 6), os desinfetantes (Capítulo 7) ou os antibióticos (Capítulo 20). Esses números frequentemente são muito pequenos. A conversão de uma unidade de medida para outra no sistema métrico requer a multiplicação ou a divisão por uma potência de 10, o que é mais fácil de se realizar em notação exponencial.

Logaritmos

O **logaritmo** (**log**) é a potência para a qual uma base numérica é elevada para produzir um determinado número. Normalmente, trabalhamos com logaritmos na base 10, abreviados como $\log_{10}$. O primeiro passo para descobrir o $\log_{10}$ de um número é escrevê-lo em notação exponencial padrão. Caso o coeficiente seja exatamente 1, o $\log_{10}$ é simplesmente igual ao expoente. Por exemplo

$$\log_{10} 0{,}00001 = \log_{10} (1 \times 10^{-5}) = -5$$

Caso o coeficiente não seja 1, como na maioria dos casos, a função logaritmo de uma calculadora deve ser utilizada para determinar o logaritmo.

Os microbiologistas utilizam logs para calcular níveis de pH e para representar graficamente o crescimento de populações microbianas em cultura (ver Capítulo 6).

Calculando o tempo de geração

À medida que as células se dividem, a população aumenta exponencialmente. Numericamente, isso é igual a 2 (porque uma célula se divide em duas) elevado ao número de vezes que a célula se dividiu (gerações).

$$2^{\text{número de gerações}}$$

Para calcular a concentração final de células:

$$\text{Número inicial de células} \times 2^{\text{número de gerações}} = \text{Número de células}$$

Por exemplo, se 5 células pudessem se dividir 9 vezes, o resultado seria

$$5 \times 2^9 = 2.560 \text{ células}$$

Para calcular o número de gerações de uma cultura, o número de células deverá ser convertido em logaritmo. Valores-padrão de logaritmos são baseados em 10. O log de 2 (0,301) é utilizado porque uma célula se divide em duas.

$$\text{Número de gerações} = \frac{\begin{array}{c}\text{log do número}\\ \text{de células (final)}\end{array} - \begin{array}{c}\text{log do número}\\ \text{de células (inicial)}\end{array}}{0{,}301}$$

Para calcular o tempo de geração de uma população:

$$\frac{60 \text{ min/h} \times \text{horas}}{\text{número de gerações}} = \textit{minutos/geração}$$

Como exemplo, calcularemos o tempo de geração de 100 células bacterianas em crescimento por 5 horas e com produção de 1.720.320 células:

$$\frac{\log 1.720.320 - \log 100}{0{,}301} = 14 \text{ gerações}$$

$$\frac{60 \text{ min/h} \times 5 \text{ horas}}{14 \text{ gerações}} = 21 \text{ minutos/geração}$$

Uma aplicação prática para o cálculo é a determinação do efeito em cultura de um novo conservante de alimentos. Suponha que 900 microrganismos da mesma espécie foram cultivados sob as mesmas condições do último exemplo, exceto pelo fato de que o conservante foi adicionado ao meio de cultura. Após 15 horas, haviam 3.276.800 células. Calcule o tempo de geração e decida se o conservante inibiu o crescimento.

Resposta: 75 min/geração. O conservante inibiu o crescimento.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Apêndice B

Métodos para a coleta de amostras clínicas

Para diagnosticar uma doença, frequentemente é necessária a obtenção de uma amostra de um material que possa conter o microrganismo patogênico. As amostras devem ser coletadas assepticamente. Os recipientes das amostras devem ser identificados com o nome do paciente, o número do quarto (caso esteja hospitalizado), a data, o horário e os medicamentos administrados. As amostras devem ser transportadas imediatamente ao laboratório para cultura. Atrasos no transporte podem determinar o crescimento de alguns organismos e a produção de substâncias tóxicas que podem destruir outros organismos. Patógenos tendem a ser fastidiosos e morrem quando não são mantidos em condições ambientais ótimas.

No laboratório, amostras de tecidos infectados são cultivadas em meios diferenciais e seletivos na tentativa de isolar e identificar quaisquer patógenos ou organismos que, em geral, não são encontrados em associação com esses tecidos.

Precauções universais[1]

Os seguintes procedimentos devem ser utilizados por todos os profissionais da saúde, incluindo estudantes, cujas atividades envolvam o contato com pacientes, sangue ou outros fluidos corporais. Esses procedimentos foram criados para minimizar os riscos de transmissão de HIV ou Aids em um ambiente de cuidados da saúde, mas a adesão a essas orientações minimiza a transmissão de *todas* as infecções adquiridas em hospitais (IAH).

1. Luvas devem ser utilizadas para a manipulação de sangue ou fluidos corporais, membranas mucosas e pele lesionada ou para manusear itens ou superfícies sujas de sangue ou fluidos corporais. As luvas devem ser trocadas após o contato com cada paciente.
2. As mãos e outras superfícies cutâneas devem ser lavadas imediatamente e de modo intenso se contaminadas com sangue ou outros fluidos corporais. As mãos devem ser lavadas imediatamente após a remoção das luvas.
3. Máscaras e equipamentos protetores para os olhos ou para a face devem ser utilizados durante procedimentos que possam gerar gotículas de sangue ou de outros fluidos corporais.
4. Uniformes ou aventais devem ser utilizados em procedimentos que possam gerar respingos de sangue ou de outros fluidos corporais.
5. Para prevenir acidentes com agulhas, as seringas não devem ser reencapadas, propositalmente dobradas ou quebradas, ou manuseadas de qualquer outra maneira. Após a utilização de seringas e agulhas descartáveis, lâminas de bisturi e outros utensílios afiados, esses itens devem ser descartados em recipientes resistentes às perfurações.
6. Embora a saliva não tenha sido associada à transmissão do HIV, peças bucais, reanimadores e outros dispositivos de ventilação devem estar disponíveis para uso em áreas onde a reanimação de pacientes possa ser necessária. A reanimação emergencial por respiração boca a boca deve ser minimizada.
7. Profissionais da saúde que apresentam lesões ou dermatites exsudativas devem evitar qualquer contato direto com os pacientes, bem como o manuseio de equipamentos destinados ao cuidado deles.
8. Profissionais da saúde gestantes aparentemente não apresentam maior risco de infecção por HIV quando comparadas às profissionais da saúde não gestantes; entretanto, caso uma profissional da saúde desenvolva a infecção por HIV durante a gestação, a criança apresentará risco de infecção. Em razão desse risco, profissionais da saúde gestantes devem estar especialmente familiarizadas e devem aderir estritamente às precauções para minimizar o risco de transmissão do HIV.

[1] *Fonte*: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e Instituto Nacional de Saúde (NIH, de National Institutes of Health). Biossegurança em Laboratórios Microbiológicos e Biomédicos.

Instruções para procedimentos específicos de coleta

Cultura de feridas ou abscessos

1. Limpe a área com um swab estéril umedecido em salina estéril.
2. Desinfete a área com etanol a 70% ou solução iodada.
3. Se o abscesso não tiver se rompido espontaneamente, o médico deverá abri-lo com o auxílio de um bisturi estéril.
4. Limpe o primeiro pus superficial.
5. Toque o pus com um swab estéril, cuidando para que o tecido circundante não seja contaminado.
6. Recoloque o swab em seu recipiente e o identifique apropriadamente.

Cultura de orelhas

1. Limpe a pele e o canal auditivo com tintura de iodo a 1%.
2. Toque a área infectada com um swab de algodão estéril.
3. Recoloque o swab em seu recipiente.

Cultura de olhos

Este procedimento normalmente é realizado por um oftalmologista.

1. Anestesie o olho com uma aplicação tópica de uma solução estéril de anestésico.
2. Lave o olho com uma solução salina estéril.
3. Colete o material da área infectada com o auxílio de um swab de algodão estéril. Retorne o swab a seu recipiente.

Hemocultura

1. Feche as janelas da sala para evitar contaminações.
2. Limpe a pele no entorno da veia selecionada com um swab de algodão embebido em tintura de iodo a 2%.
3. Remova o iodo seco com uma gaze umedecida em álcool isopropílico a 80%.
4. Drene alguns mililitros de sangue venoso.
5. Faça um curativo asséptico no local da punção.

Urocultura

1. Dê ao paciente um recipiente estéril.
2. Instrua o paciente a descartar um pequeno volume de urina antes da coleta (para eliminar bactérias indesejadas da microbiota da pele) e, em seguida, a coletar uma amostra de urina do jato médio.
3. A amostra de urina pode ser armazenada sob refrigeração (4-6°C) por até 24 horas.

Cultura de fezes

Para o exame bacteriológico, apenas uma pequena amostra é necessária. Ela pode ser obtida pela inserção de um swab estéril no reto ou nas fezes. O swab deve ser acondicionado em um tubo contendo meio enriquecido estéril para ser transportado até o laboratório. Para o exame de parasitos, uma pequena amostra pode ser coletada durante a defecação matinal. A amostra deve ser acondicionada em meio preservativo (álcool polivinil, glicerol tamponado, salina ou formalina) para exame microscópico de ovos ou parasitos adultos.

Cultura de escarro

1. Uma amostra matinal é mais adequada, uma vez que os microrganismos terão se acumulado durante o sono do paciente.
2. O paciente deve lavar intensamente a boca para a remoção dos alimentos e da microbiota normal.
3. O paciente deve tossir profundamente e expectorar em um frasco de vidro estéril de boca larga.
4. Deve-se cuidar para que os profissionais da saúde não sejam contaminados.
5. Em casos como a tuberculose, nos quais há pouca produção de escarro, uma aspiração estomacal pode ser necessária.
6. Bebês e crianças tendem a engolir o escarro. Uma amostra fecal pode ter algum valor nesses casos.

Apêndice C

Pronúncia de nomes científicos

Regras de pronúncia

A maneira mais fácil de aprender um conteúdo é conversar sobre ele, e isso requer a pronúncia de nomes científicos. A princípio, os nomes científicos podem parecer difíceis, mas tenha em mente que todas as *sílabas* são pronunciadas. A principal utilidade de se pronunciar um nome científico é comunicá-lo.

As regras para a pronúncia de nomes científicos dependem, em parte, da palavra da qual derivam e do som de suas vogais. Apresentamos aqui algumas instruções gerais. As pronúncias frequentemente não seguem as regras, já que um uso comum se tornou "aceitável" ou a derivação do nome não pode ser determinada. Para muitos nomes científicos existem pronúncias alternativas corretas.

Vogais

Pronuncie todas as vogais em nomes científicos. As vogais marcadas por uma linha acima da letra são pronunciadas com um som longo, como em *rate (rāt)*. As vogais não marcadas por uma linha acima da letra são pronunciadas com um som curto, como em *rat*. Duas vogais escritas juntas e pronunciadas como um único som são denominadas *ditongo* (p. ex., o *ou* em *sound*). Um comentário especial sobre as terminações com as vogais *–i* e *–ae* é necessário: existem duas maneiras alternativas de pronunciar cada uma delas. Neste livro, normalmente pronunciamos um longo *e (ē)* para as terminações *-i*, e um longo *i (ī)* para as terminações *-ae*. No entanto, o inverso também está correto e em alguns casos é até preferido. Por exemplo, *coli* geralmente é pronunciado *KŌ-lī*. Outros sons de vogais são *oy* , como em *oil*, e *oo,* como em *boot*.

Consoantes

Quando *c* ou *g* são seguidos por *ae, e, oe, i* ou *y,* apresentam som suave. Exemplos de palavras em inglês com *c* e *g* suaves incluem *circus* e *giraffe*. Quando *c* ou *g* são seguidos por *a, o, oi,* ou *u,* apresentam som forte. Quando um *c* duplo é seguido por *e, i,* ou *y,* ele é pronunciado como *ks* (p. ex., *cocci*).

Entonação

A sílaba tônica normalmente é a penúltima ou antepenúltima sílaba. A sílaba tônica aparece em letras maiúsculas. Uma sílaba tônica secundária é marcada por um apóstrofo (’), como em *Staphylococcus*.

1. A entonação é na penúltima sílaba:
   - **a.** Quando o nome contém apenas duas sílabas. Exemplo: *PES-tis*.
   - **b.** Quando a penúltima sílaba é um ditongo. Exemplo: *ah-kan-thah-MĒ-bah*.
   - **c.** Quando a vogal da penúltima sílaba é longa. Exemplo: *trep-ō-NĒ-mah*. A vogal da penúltima sílaba é longa em palavras que terminam com os seguintes sufixos:

Sufixo	Exemplo
-ales	Ordens, como Eubacteriales
-ina	Sarcina
-anus,-anum	pasteurianum
-uta	diminuta

   - **d.** Quando a palavra termina com um dos seguintes sufixos:

Sufixo	Exemplo
-atus,-atum	caudatum
-ella	Salmonella

2. A entonação ocorre na antepenúltima sílaba em nomes de família. Famílias terminam em *-aceae,* que é sempre pronunciado como *-Ā-sē-ē.* A sílaba tônica aparece em letras maiúsculas. Uma sílaba tônica secundária é marcada por um apóstrofo (’). Por exemplo, *Staphylococcus* (*STAF-i-lō-kok’kus*).

Pronúncia de microrganismos neste texto

Legenda de pronúncia:

a *hat*	g *go*	ō *go*	u *cup*
ā *age*	i *sit*	or *order*	ū *use*
ah *father*	ī *ice*	oo *boot*	x *zero*
ch *child*	ks *tax*	oy *oil*	z *zero*
e *let*	kw *quiz*	ou *out*	zh *seizure*
ē *see*	ng *long*	sh *she*	
er *term*	o *hot*	th *thin*	

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Apêndice D

Radicais utilizados em microbiologia

As regras gramaticais latinas estão relacionadas com o singular e o plural dos nomes científicos.

	Gênero		
	Feminino	**Masculino**	**Neutro**
Singular	-a	-us	-um
Plural	-ae	-i	-a
Exemplos	alga, algae	fungus, fungi	bacterium, bacteria

-able apto a, capaz de. Exemplo: viável, ter a capacidade de viver ou existir.
-cario noz. Exemplo: eucariótica, célula cujo núcleo é envolto por uma membrana.
-cida matar. Exemplo: bactericida, agente que mata bactérias.
-cul forma pequena. Exemplo: partícula, pequena parte.
-cut pele. Exemplo: *Firmicutes*, bactérias com parede celular firme, gram-positivas.
-de condição de, estado. Exemplo: imunidade, condição de ser resistente a uma doença ou infecção.
-ficar fazer. Exemplo: magnificar, tornar maior.
-fila folha. Exemplo: clorofila, pigmento verde das folhas.
-fita planta. Exemplo: saprófita, planta que obtém nutrientes de matéria orgânica em decomposição.
-gen um agente que inicia. Exemplo: patógeno, qualquer agente capaz de gerar uma doença.
-gênese formação. Exemplo: patogênese, geração de uma doença.
-gonia reprodução. Exemplo: esquizogonia, fissão múltipla que produz muitas células novas.
-ite inflamação de. Exemplo: colite, inflamação do intestino grosso.
-lise perda, quebra. Exemplo: hidrólise, decomposição química de um composto em outros compostos em decorrência da perda de água.
-logia estudo de. Exemplo: patologia, estudo das mudanças estruturais e funcionais provocadas por uma doença.
-mnesia memória. Exemplos: amnésia, perda de memória; anamnésia, recuperação da memória.
-monas uma unidade. Exemplo: *Methylomonas*, uma unidade (bactéria) que utiliza o metano como fonte de carbono.
-nema filamento. Exemplo: *Treponema*, apresenta células longas e filamentosas.
-oecium, -ecio casa. Exemplos: peritécio, asco com uma abertura que armazena os esporos; ecologia, estudo da relação entre os organismos, bem como entre o organismo e seu ambiente (casa).
-oid parecido, semelhante. Exemplo: cocoide, semelhante a um coco.
-oma tumor. Exemplo: linfoma, tumor dos tecidos linfáticos.
-ont sendo, existindo. Exemplo: esquizonte, célula existente como resultado de uma esquizogonia.
-ose,-se condição de. Exemplos: lise, condição de perda; simbiose, condição de viver em conjunto.
-pnoea, -pneia respiração. Exemplo: dispneia, dificuldade de respiração.
-poro porta, carreia. Exemplo: conidiósporo, hifa que carreia conídios.
-ptera asa. Exemplo: *Diptera*, a ordem da mosca das frutas, insetos com duas asas.
-scópio, -scópico observador. Exemplo: microscópio, instrumento utilizado para a observação de materiais pequenos.
-stase impedir, fixação. Exemplo: bacteriostase, interrupção do crescimento bacteriano.
-taxi tocar. Exemplo: quimiotaxia, resposta à presença (contato) de substâncias químicas.
-thrix Ver tríquio-.
-tome, -tomia cortar. Exemplo: apendicectomia, remoção cirúrgica do apêndice.
-tone, -tonic força. Exemplo: hipotônico, apresenta menor força (pressão osmótica).
-trof alimento, nutrição. Exemplo: trófico, relativo à nutrição.
-trope voltar-se para. Exemplo: geotrópico, atração para a Terra (força da gravidade).
-voro comer. Exemplo: carnívoros, animais que se alimentam de outros animais.
-zima fermentar. Exemplo: enzima, qualquer proteína presente em células vivas capaz de catalisar reações químicas.
a-, an- ausência, falta. Exemplos: abiótico, na ausência de vida; anaeróbio, na ausência de ar.
actino- raio. Exemplo: actinomicetos, bactéria cujas colônias têm o formato de estrela (com raios).
aer- ar. Exemplos: aeróbio, na presença de ar; aerado, que adiciona ar.
albo- branco. Exemplo: *Streptomyces albus* produz colônias brancas.
ameb- mudança. Exemplo: ameboide, movimento que envolve a mudança de formas.
amil- amido. Exemplo: amilase, enzima que degrada o amido.
ana- síntese. Exemplo: anabolismo, construção.
anfi- em torno de. Exemplo: anfitríquio, tufos de flagelo em ambas as extremidades da célula.
ant-, anti- oposto a, preventivo. Exemplo: antimicrobiano, substância que previne o crescimento microbiano.
archae- anciã. Exemplo: arqueias ou arqueobactérias, bactérias "anciãs", consideradas a primeira forma de vida.
asco- bolsa. Exemplo: asco, estrutura semelhante a uma bolsa que armazena esporos.
aur- ouro. Exemplo: *Staphylococcus aureus*, cujas colônias são pigmentadas de amarelo-ouro.
aut-, auto- próprio. Exemplo: autotrófico, produz seu próprio alimento.
bacilo- pequeno bastão. Exemplo: bacilo, forma de bastão.
basid- base, pedestal. Exemplo: basídio, célula que armazena esporos.
bdell- parasito. Exemplo: *Bdellovibrio*, bactéria predadora.
bio- vida. Exemplo: biologia, estudo da vida e de organismos vivos.
blast- brotar. Exemplo: blastósporos, esporos formados por brotamento.
bovi- gado bovino. Exemplo: *Mycobacterium bovis*, bactéria encontrada em bovinos.
brevi- pequeno. Exemplo: *Lactobacillus brevis*, bactéria cujas células são pequenas.
butir- manteiga. Exemplo: ácido butírico, formado na manteiga, responsável pelo odor rançoso.
campylo- curvado. Exemplo: *Campylobacter*, bastonete encurvado.
carcin- câncer. Exemplo: carcinogênico, um agente causador de câncer.
caseo- queijo. Exemplo: caseoso, semelhante a queijo.
caul- haste. Exemplo: *Caulobacter*, bactéria apendiculada ou em forma de haste.
cerato- córneo. Exemplo: queratina, substância córnea que compõe a pele e as unhas.
chryso- dourado. Exemplo: *Streptomyces chryseus*, cujas colônias são douradas.
ciano- azul. Exemplo: cianobactérias, organismos com coloração azul-esverdeada.
cili- cílio. Exemplo: cílio, organela semelhante a fios de cabelo.

cin- movimento. Exemplo: estreptoquinase, enzima que lisa ou move a fibrina.
cist- bexiga. Exemplo: cistite, inflamação da bexiga urinária.
cit- célula. Exemplo: citologia, estudo das células.
clamido- cobertura. Exemplo: clamidoconídio, conídio formado dentro da hifa.
cleisto- fechado. Exemplo: cleistotécio, asco completamente fechado.
cloro- verde. Exemplo: clorofila, molécula pigmentada de verde.
co-, con- junto. Exemplo: concêntrico, ter um centro comum, juntos no centro.
cocci- esférico. Exemplo: cocos, célula esférica.
coeno- dividido. Exemplo: coenócito, célula com muitos núcleos não separados por septos.
col-, colo- colo. Exemplos: colo, intestino grosso; *Escherichia coli*, bactéria encontrada no intestino grosso.
conidio- poeira. Exemplo: conídio, esporos desenvolvidos no final da hifa aérea, nunca inclusos.
coryne- clava. Exemplo: *Corynebacterium*, células em forma de clava.
crom- cor. Exemplo: cromossomo, estrutura prontamente corada, metacromática, grânulo intracelular colorido.
de- desfazer, reverso, perda, remoção. Exemplo: desativação, tornar inativo.
di-, diplo- duas vezes, dobro. Exemplo: diplococos, pares de cocos.
dia- através de, entre. Exemplo: diafragma, parede entre duas áreas.
dis- difícil, deficiente, doloroso. Exemplo: disfunção, função deficiente.
ec-, ex-, ecto- fora, externo, longe de. Exemplo: excretar, remover materiais do corpo.
en-, em- dentro, no interior de. Exemplo: encistado, incluso em um cisto.
entero- intestino. Exemplo: *Enterobacter*, bactéria encontrada no intestino.
eo- início, primitivo. Exemplo: *Eobacterium*, bactéria fossilizada há 3,4 bilhões de anos.
epi- sobre, excedente. Exemplo: epidemia, número de casos de uma doença superior ao normalmente esperado.
eritro- vermelho. Exemplo: eritema, vermelhidão da pele.
especi- particularidades. Exemplos: espécies, o menor grupo de organismos com propriedades semelhantes; específico, para indicar com exatidão.
espiro- espiral. Exemplo: espiroqueta, bactéria cuja célula é espiralada.
espor- sporo. Exemplo: esporângio, estrutura que armazena esporos.
esquizo- divisão. Exemplo: esquizomicetos, organismos que se reproduzem por divisão e nome primitivo das bactérias.
estafilo- agrupamento semelhante a um cacho de uvas. Exemplo: *Staphylococcus*, bactérias que formam cachos de células.
estrepto- retorcido. Exemplo: *Streptococcus*, bactérias que formam cadeias retorcidas de células.
eu- bom, apropriado. Exemplo: eucariótica, uma célula apropriada.
exo- exterior, camada externa. Exemplo: exógeno, externo ao corpo.
extra- exterior, além de. Exemplo: extracelular, externo às células de um organismo.
fago- comer. Exemplo: fagócito, célula que engloba e digere partículas ou células.
filo-, -fil gosta, prefere. Exemplo: termófilo, organismo que prefere temperaturas altas.
firmi- forte. Exemplo: *Bacillus firmus*, forma endósporos resistentes.
flagel- chicote. Exemplo: flagelo, uma projeção da célula; em células eucarióticas, o flagelo impulsiona-as com um movimento semelhante ao de uma chicotada.
flav- amarelo. Exemplo: *Flavobacterium*, células que produzem pigmento amarelo.
frut- fruta. Exemplo: frutose, açúcar da fruta.
galacto- leite. Exemplo: galactose, monossacarídeo presente no açúcar do leite.
gamet- casar. Exemplo: gameta, uma célula reprodutiva.
gastr- estômago. Exemplo: gastrite, inflamação do estômago.
gel- enrijecer. Exemplo: gel, coloide solidificado.
germ-, germin- broto. Exemplo: germe, parte de um organismo capaz de se desenvolver.
gracili- delgado. Exemplo: *Aquaspirillum gracile*, célula delgada.
halo- sal. Exemplo: halófilo, organismo capaz de viver em altas concentrações de sal.
haplo- um, único. Exemplo: haploide, metade do número de cromossomos ou apenas um conjunto de cromossomos.
hema-, hemato-, hemo- sangue. Exemplo: *Haemophilus*, bactéria que obtém nutrientes de hemácias.
hepat- fígado. Exemplo: hepatite, inflamação do fígado.
herpes- rastejar. Exemplo: herpes ou herpes zóster, lesões que parecem rastejar ao longo da pele.
hetero- diferente, outro. Exemplo: heterotrófico, obtém nutrientes orgânicos a partir de outro organismo; de uma fonte diferente.
hidro- água. Exemplo: desidratação, perda de água do corpo.
hiper- excesso. Exemplo: hipertônico, apresenta uma pressão osmótica maior em relação ao outro.
hipo- abaixo, deficiente. Exemplo: hipotônico, apresenta uma pressão osmótica menor em relação ao outro.
hist- tecido. Exemplo: histologia, estudo dos tecidos.
hom-, homo- mesmo. Exemplo: homofermentador, organismo que produz apenas ácido láctico a partir da fermentação de um carboidrato.
im- não, dentro. Exemplo: impermeável, que não permite a passagem.
inter- entre. Exemplo: intercelular, entre células.
intra- dentro de, no interior de. Exemplo: intracelular, dentro da célula.
io- violeta. Exemplo: iodo, elemento químico que produz um vapor violeta.
iso- igual, mesmo. Exemplo: isotônico, apresenta a mesma pressão osmótica em relação ao outro.
lacto- leite. Exemplo: lactose, o açúcar do leite.
lepis- escamoso. Exemplo: hanseníase, doença caracterizada por lesões na pele.
lepto- delgado. Exemplo: *Leptospira,* espiroqueta delgada.
leuco- brancura. Exemplo: leucócito, a célula branca do sangue.
lip-, lipo- gordura, lipídeo. Exemplo: lipase, enzima que quebra gorduras.
lofo- tufo. Exemplo: lofotríquio, possuir um grupo de flagelos em um dos lados de uma célula.
luc-, luci- luz. Exemplo: luciferina, substância presente em alguns organismos que emite luz quando ativada pela enzima luciferase.
lute-, luteo- amarelo. Exemplo: *Micrococcus luteus*, colônias amarelas.
macro- grande. Exemplo: macromolécula, molécula grande.
mendosi- aptidão. Exemplo: *Mendosicutes,* arqueias sem peptideoglicano.
meningo- membrana. Exemplo: meningite, inflamação das membranas do cérebro.
meso- meio. Exemplo: mesófilo, organismo cuja temperatura ótima é mediana.
meta- além de, entre, transição. Exemplo: metabolismo, mudanças químicas que ocorrem em um organismo vivo.
micro- pequeno. Exemplo: microscópio, instrumento utilizado para fazer pequenos objetos parecerem maiores.
mico-,-micetoma, -myces fungo. Exemplo: *Saccharomyces*, fungo do açúcar, um gênero de levedura.
mixo- limo, muco. Exemplo: *Myxobacteriales*, ordem de bactérias produtoras de limo.
molli- mole. Exemplo: *Mollicutes*, um grupo de eubactérias sem parede celular.
mono- único. Exemplo: monotríquio, que tem apenas um flagelo.
morfo- forma. Exemplo: morfologia, estudo da forma e da estrutura dos organismos.

multi- muitos. Exemplo: multinuclear, que apresenta vários núcleos.
mur- parede. Exemplo: mureína, um componente da parede celular das bactérias.
mus-, muri- camundongo. Exemplo: tifo murino, uma forma de tifo endêmico em camundongos.
mut- mudar. Exemplo: mutação, mudança repentina de características.
necro- cadáver. Exemplo: necrose, morte celular ou morte de uma porção do tecido.
nigr- preto. Exemplo: *Aspergillus niger*, fungo que produz conídios pretos.
ob- frente a, contra. Exemplo: obstrução, impedimento ou bloqueio.
oculo- olho. Exemplo: monocular, relacionado a um olho.
oligo- pequeno, pouco. Exemplo: oligossacarídeo, carboidrato composto de poucos (7-10) monossacarídeos.
ondul- ondulante. Exemplo: ondulado, subindo e descendo, de aparência ondulada.
orto- reto, direto. Exemplo: ortomixovírus, vírus com um capsídeo reto, tubular.
pan- tudo, universal. Exemplo: pandemia, epidemia que afeta uma grande região.
para- ao lado de, próximo. Exemplo: parasito, um organismo que se alimenta "ao lado" de outro.
peri- em torno. Exemplo: peritríquio, apresenta projeções de todos os lados.
phaeo- marrom. Exemplo: *Phaeophyta*, alga marrom.
pil- cabelo. Exemplo: *pilus*, projeção celular semelhante a um fio de cabelo.
pio- pus. Exemplo: piogênico, formador de pus.
plancto- nômade, sem destino. Exemplo: plâncton, organismos à deriva ou vagando na água.
plast- formado. Exemplo: plastídio, corpo formado em uma célula.
pod- pé. Exemplo: pseudópode, estrutura semelhante a um pé.
poli- muitos. Exemplo: polimorfismo, muitas formas.
post- após, atrás. Exemplo: posterior, local após uma determinada parte.
pre-, pro- anterior, na frente de. Exemplos: procariótica, célula com o primeiro núcleo; grávida, anterior ao nascimento.
pseudo- falso. Exemplo: pseudópode, pé falso.
psicro- frio. Exemplo: psicrófilo, organismo cujo crescimento é melhor em baixas temperaturas.
rabdo- haste, bastão. Exemplo: rabdovírus, vírus alongado, em forma de projétil.
rhodo- vermelho. Exemplo: *Rhodospirillum*, bactéria pigmentada de vermelho cuja forma é espiralada.
rin- nariz. Exemplo: rinite, inflamação das membranas mucosas do nariz.
rizo- raiz. Exemplos: *Rhizobium*, bactéria que cresce na raiz das plantas; micorriza, fungo capaz de crescer dentro ou sobre a raiz das plantas.
rod- roer. Exemplo: roedores, grupo de mamíferos que apresentam dentes capazes de roer.
rubri- vermelho Exemplo: *Clostridium rubrum*, colônias pigmentadas de vermelho.
rumin- garganta. Exemplo: *Ruminococcus*, bactéria associada ao rúmen (esôfago modificado).
sacar- açúcar. Exemplo: dissacarídeo, açúcar composto de dois açúcares simples.
sapr- podre. Exemplo: *Saprolegnia*, fungo que vive em animais mortos.
sarco- carne. Exemplo: sarcoma, tumor muscular ou de tecidos conectivos.
scolec- verme. Exemplo: escoléx, cabeça da tênia.
semi- metade. Exemplo: semicircular, apresenta o formato da metade de um círculo.
sept- podridão. Exemplo: séptico, presença de bactérias que podem causar decomposição.
septo- divisão. Exemplo: septo, parede transversal presente na hifa fúngica.
serr- entalhado. Exemplo: serrilhado, apresenta uma borda dentada.
sidero- ferro. Exemplo: *Siderococcus*, bactéria capaz de oxidar o ferro.
sin- junto, com. Exemplos: sinapse, região de comunicação entre dois neurônios; síntese, unir.
siphon- tubo. Exemplo: *Siphonaptera,* ordem das pulgas, insetos com bocas tubulares.
soma- corpo. Exemplo: células somáticas, células corporais, exceto gametas.
sub- abaixo, sob. Exemplo: subcutâneo, logo abaixo da pele.
super- acima, sobre. Exemplo: superior, qualidade ou estado de estar acima de outros.
taxis- arranjo ordenado. Exemplo: taxonomia, ciência que trata da classificação dos organismos em grupos.
tener- macio. Exemplo: Tenericutes, filo que apresenta eubactérias sem parede celular.
thallo- corpo da planta. Exemplo: Micélio (*thallus*), emaranhado fúngico inteiramente macroscópico.
therm- calor. Exemplo: *Thermus*, bactéria que cresce em fontes termais (até 75°C).
thio- enxofre. Exemplo: *Thiobacillus*, bactéria capaz de oxidar compostos que contêm enxofre.
tox- veneno. Exemplo: antitoxina, efetiva contra o veneno.
trans- através de. Exemplo: transporte, movimento de substâncias.
tri- três. Exemplo: trimestre, período de três meses.
tríquio- cabelo. Exemplo: peritríquio, projeções celulares semelhantes a fios de cabelo.
uni- um. Exemplo: unicelular, pertencente a uma única célula.
vacin- vaca. Exemplo: vacinação, aplicação de uma vacina (originalmente pertencente às vacas).
vacu- vazio. Exemplo: vacúolos, espaço intracelular que parece estar vazio.
vesic- bexiga. Exemplo: vesícula, bolha.
vitr- vidro. Exemplo: *in vitro*, em meio de cultura em recipiente de vidro (ou plástico).
xantho- amarelo. Exemplo: *Xanthomonas*, cujas colônias são amarelas.
xeno- estranho. Exemplo: axênico, estéril, livre de organismos estranhos.
xero- seco. Exemplo: xerófita, qualquer planta capaz de tolerar condições secas.
xilo- madeira. Exemplo: xilose, açúcar obtido da madeira.
zigo- unir, juntar. Exemplo: zigósporo, esporo formado a partir da junção de duas células.
zoo- animal. Exemplo: zoologia, estudo dos animais.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Apêndice E

Classificação dos procariotos de acordo com o *Bergey's Manual* [1]

Domínio: Archaea
- **Filo Crenarchaeota**
  - Classe: Thermoprotei
    - Ordem: Desulfurococcales
      - Família: Pyrodictiaceae
        - *Pyrodictium*
    - Ordem: Sulfolobales
      - Família: Sulfolobaceae
        - *Sulfolobus*
- **Filo Euryarchaeota**
  - Classe: Methanobacteria
    - Ordem: Methanobacteriales
      - Família: Methanobacteriaceae
        - *Methanobacterium*
      - Família: Methanosarcinaceae
        - *Methanosarcina*
  - Classe: Methanococci
    - Ordem: Methanococcales
      - Família: Methaococcaceae
        - *Methanococcus*
        - *Methanothermococcus*
  - Classe: Halobacteria
    - Ordem: Halobacteriales
      - Família: Halobacteriaceae
        - *Haloarcula*
        - *Halobacterium*
  - Classe: Thermococci
    - Ordem: Thermococcales
      - Família: Thermococcaceae
        - *Pyrococcus*
        - *Thermococcus*

Domínio: Bacteria
- Não classificado
  - *Thermovibrio*
- **Filo Thermotogae**
  - Classe: Thermotogae
    - Ordem: Thermotogales
      - Família: Thermotogaceae
        - *Thermotoga*
- **Filo Deinococcus-Thermus**
  - Classe: Deinococci
    - Ordem: Deinococcales
      - Família: Deinococcaceae
        - *Deinococcus*
    - Ordem: Thermales
      - *Thermus*
- **Filo Chloroflexi**
  - Classe: Chloroflexi
    - Ordem: Chloroflexales
      - Família: Chloroflexaceae
        - *Chloroflexus*
- **Filo Cyanobacteria**
  - Classe: Cyanobacteria
    - *Gloeocapsa*
    - *Prochlorococcus*
    - *Synechococcus*
    - *Spirulina*
    - *Anabaena*
- **Filo Chlorobi**
  - Classe: Chlorobia
    - Ordem: Chlorobiales
      - Família: Chlorobiaceae
        - *Chlorobium*
- **Filo Proteobacteria**
  - Classe: Alphaproteobacteria
    - Ordem: Rhodospirillales
      - Família: Rhodospirillaceae
        - *Azospirillum*
        - *Magnetospirillum*
        - *Rhodospirillum*
      - Família: Acetobacteraceae
        - *Acetobacter*
        - *Gluconacetobacter*
        - *Gluconobacter*
        - *Stella*
    - Ordem: Rickettsiales
      - Família: Rickettsiaceae
        - *Rickettsia*
      - Família: Anaplasmataceae
        - *Anaplasma*
        - *Ehrlichia*
        - *Wolbachia*
      - Não classificado
        - *Pelagibacter*
    - Ordem: Rhodobacterales
      - Família: Rhodobacteraceae
        - *Paracoccus*
    - Ordem: Caulobacterales
      - Família: Caulobacteraceae
        - *Caulobacter*
    - Ordem: Rhizobiales
      - Família: Rhizobiaceae
        - *Agrobacterium*
        - *Rhizobium*
      - Família: Bartonellaceae
        - *Bartonella*
      - Família: Brucellaceae
        - *Brucella*
      - Família: Beijerinckiaceae
        - *Beijerinckia*
      - Família: Bradyrhizobiaceae
        - *Bradyrhizobium*
        - *Nitrobacter*
        - *Rhodopseudomonas*
      - Família: Hyphomicrobiaceae
        - *Hyphomicrobium*
  - Classe: Betaproteobacteria
    - Ordem: Burkholderiales
      - Família: Burkholderiaceae
        - *Burkholderia*
        - *Cupriavidus*
        - *Ralstonia*
      - Família: Alcaligenaceae
        - *Bordetella*
      - Não classificado
        - *Sphaerotilus*
    - Ordem: Hydrogenophilales
      - Família: Hydrogenophilaceae
        - *Acidithiobacillus*
    - Ordem: Methylophilales
      - Família: Methylophilaceae
        - Methylophilus
    - Ordem: Neisseriales
      - Família: Neisseriaceae
        - *Neisseria*
    - Ordem: Nitrosomonadales
      - Família: Nitrosomonadaceae
        - *Nitrosomonas*
      - Família: Spirillaceae
        - *Spirillum*
    - Ordem: Rhodocyclales
      - Família: Rhodocyclaceae
        - *Zoogloea*
  - Classe: Gammaproteobacteria
    - Ordem: Chromatiales
      - Família: Chromatiaceae
        - *Chromatium*
      - Família: Ectothiorhodospiraceae
        - *Ectothiorhodospira*
    - Ordem: Xanthomonadales
      - Família: Xanthomonadaceae
        - *Xanthomonas*
    - Ordem: Thiotrichales
      - Família: Thiotrichaceae
        - *Beggiatoa*
        - *Thiomargarita*
      - Família: Francisellaceae
        - *Francisella*
    - Ordem: Legionellales
      - Família: Legionellaceae
        - *Legionella*
      - Família: Coxiellaceae
        - *Coxiella*
    - Ordem: Pseudomonadales
      - Família: Pseudomonadaceae
        - *Azomonas*
        - *Azotobacter*
        - *Pseudomonas*
      - Família: Moraxellaceae
        - *Acinetobacter*
        - *Moraxella*
    - Ordem: Vibrionales

[1] O *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2ª edição, volume 5 (2004), é a referência para a classificação. O *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9ª edição (1994), deve ser utilizado para a identificação de bactérias e arqueias cultiváveis.

- Família: Vibrionaceae
  - *Aliivibrio*
  - *Photobacterium*
  - *Vibrio*
- Ordem: Aeromonadales
  - Família: Aeromonadaceae
    - *Aeromonas*
- Ordem: Enterobacteriales
  - Família: Enterobacteriaceae
    - *Citrobacter*
    - *Cronobacter*
    - *Enterobacter*
    - *Erwinia*
    - *Escherichia*
    - *Klebsiella*
    - *Pantoea*
    - *Plesiomonas*
    - *Proteus*
    - *Salmonella*
    - *Serratia*
    - *Shigella*
    - *Yersinia*
- Ordem: Pasteurellales
  - Família: Pasteurellaceae
    - *Haemophilus*
    - *Pasteurella*
    - *Mannheimia*
- Não classificado
  - *Carsonella*

Classe: Deltaproteobacteria
- Ordem: Desulfovibrionales
  - Família: Desulfovibrionaceae
    - *Desulfovibrio*
- Ordem: Bdellovibrionales
  - Família: Bdellovibrionaceae
    - *Bdellovibrio*
- Ordem: Myxococcales
  - Família: Myxococcaceae
    - *Myxococcus*

Classe: Epsilonproteobacteria
- Ordem: Campylobacterales
  - Família: Campylobacteraceae
    - *Campylobacter*
  - Família: Helicobacteraceae
    - *Helicobacter*

Filo Firmicutes

Classe: Bacilli
- Ordem: Bacillales
  - Família: Bacillaceae
    - *Bacillus*
    - *Geobacillus*
  - Família: Listeriaceae
    - *Listeria*
  - Família: Paenibacillaceae
    - *Paenibacillus*
  - Família: Staphylococcaceae
    - *Staphylococcus*
  - Família: Thermoactinomycetaceae
    - *Thermoactinomyces*
- Ordem: Lactobacillales
  - Família: Lactobacillaceae
    - *Lactobacillus*
    - *Pediococcus*
  - Família: Enterococcaceae
    - *Enterococcus*
  - Família: Leuconostocaceae
    - *Leuconostoc*
  - Família: Streptococcaceae
    - *Lactococcus*
    - *Streptococcus*

Classe: Clostridia
- Ordem: Clostridiales
  - Família: Clostridiaceae
    - *Clostridium*
  - Família: Veillonellaceae
    - *Veillonella*
- Não classificado
  - *Epulopiscium*
- Ordem: Thermoanaerobacteriales
  - Família: Thermoanaerobacteriaceae
    - *Thermoanaerobacterium*

Filo Tenericutes
- Ordem: Mycoplasmatales
  - Família: Mycoplasmataceae
    - *Mycoplasma*
    - *Ureaplasma*
- Ordem: Entomoplasmatales
  - Família: Spiroplasmataceae
    - *Spiroplasma*
- Ordem: Anaeroplasmatales
  - Família: Erysipelotrichidae
    - *Erysipelothrix*

Filo Actinobacteria

Classe: Actinobacteria
- Ordem: Actinomycetales
  - Família: Actinomycetaceae
    - *Actinomyces*
- Subordem: Micrococcineae
  - Família: Micrococcaceae
    - *Micrococcus*
  - Família: Brevibacteriaceae
    - *Brevibacterium*
  - Família: Cellulomonadaceae
    - *Tropheryma*
  - Família: Corynebacteriaceae
    - *Corynebacterium*
  - Família: Mycobacteriaceae
    - *Mycobacterium*
  - Família: Nocardiaceae
    - *Nocardia*
    - *Rhodococcus*
  - Família: Micromonosporaceae
    - *Micromonospora*
  - Família: Propionibacteriaceae
    - *Propionibacterium*
  - Família: Streptomycetaceae
    - *Streptomyces*
  - Família: Frankiaceae
    - *Frankia*
- Ordem: Bifidobacteriales
  - Família: Bifidobacteriaceae
    - *Bifidobacterium*
    - *Gardnerella*

Filo Planctomycetes
- Ordem: Planctomycetales
  - Família: Planctomycetaceae
    - *Gemmata*
    - *Planctomyces*

Filo Chlamydiae
- Ordem: Chlamydiales
  - Família: Chlamydiaceae
    - *Chlamydia*
    - *Chlamydophila*

Filo Spirochaetes

Classe: Spirochaetes
- Ordem: Spirochaetales
  - Família: Spirochaetaceae
    - *Borrelia*
    - *Treponema*
  - Família: Leptospiraceae
    - *Leptospira*

Filo Bacteroidetes

Classe: Bacteroidetes
- Ordem: Bacteroidales
  - Família: Bacteroidaceae
    - *Bacteroides*
  - Família: Porphyromonadaceae
    - *Porphyromonas*
  - Família: Prevotellaceae
    - *Prevotella*

Classe: Flavobacteria
- Família: Flavobacteriaceae
  - *Capnocytophaga*

Classe: Sphingobacteria
- Ordem: Sphingobacteriales
  - Família: Flexibacteraceae
    - *Cytophaga*

Filo Fusobacteria

Classe: Fusobacteria
- Ordem: Fusobacteriales
  - Família: Fusobacteriaceae
    - *Fusobacterium*
    - *Streptobacillus*

Glossário

A

abscesso Acúmulo localizado de pus.
abuso de temperatura Armazenamento inadequado dos alimentos em temperaturas que permitem o crescimento de bactérias.
ação oligodinâmica A capacidade de pequenas quantidades de um composto de metal pesado exercer atividade antimicrobiana.
aceptor de elétron Íon que captura um elétron que foi perdido por outro átomo.
ácido Substância que se dissocia em um ou mais íons hidrogênio (H^1) e em um ou mais íons negativos.
ácido desoxirribonucleico (DNA) O ácido nucleico do material genético de todas as células e de alguns vírus.
ácido micólico Ácidos graxos de cadeia longa e ramificada, característicos de membros do gênero *Mycobacterium*.
ácido nucleico Macromolécula que consiste em nucleotídeos; DNA e RNA são ácidos nucleicos.
ácido ribonucleico (RNA) Classe de ácidos nucleicos que compreende o RNA mensageiro, o RNA ribossomal e o RNA de transferência.
ácido teicoico Polissacarídeo encontrado nas paredes celulares gram-positivas.
acidófila Bactéria que cresce em pH abaixo de 4.
adenosarcoma Câncer do tecido epitelial glandular.
aderência Fixação de um micróbio ou fagócito à outra membrana plasmática ou superfície.
adesina Proteína que se liga especificamente a carboidratos e que se projeta das células procarióticas; utilizada para aderência, também chamada de ligante.
adjuvante Substância adicionada a uma vacina para aumentar a sua efetividade.
aeróbio Organismo que requer oxigênio molecular (O_2) para o seu crescimento.
aeróbio obrigatório Organismo que requer oxigênio molecular (O_2) para viver.
aflatoxina Toxina carcinogênica produzida por *Aspergillus flavus*.
ágar Polissacarídeo complexo oriundo de uma alga marinha e utilizado como agente solidificante em meios de cultura.
ágar-nutriente Caldo nutriente contendo ágar.
agente ativo de superfície Qualquer composto que diminui a tensão entre moléculas dispostas na superfície de um líquido; também chamado de surfactante.
agente descolorante Solução utilizada no processo de remoção de um corante.
agente triplex Um curto segmento de DNA que se liga a uma região-alvo em uma dupla-fita de DNA bloqueando a transcrição.
aglutinação Agrupamento ou aglomeração de células.
agranulócito Leucócito sem a presença de grânulos visíveis no citoplasma quando observado ao microscópio óptico; inclui monócitos e linfócitos.
alarmona Sinal químico que promove uma resposta celular ao estresse ambiental.
álcool Molécula orgânica com o grupo funcional –OH.
aldeído Molécula orgânica que contém o grupo funcional

alérgeno Antígeno que induz uma resposta de hipersensibilidade.
alergia *Ver* hipersensibilidade.
alga Eucarioto fotossintético; pode ser unicelular, filamentoso ou multicelular, mas não tem os tecidos encontrados nas plantas.
algina Sal sódico de ácido manurônico ($C_6H_8O_6$); encontrada em algas marrons.
alilaminas Agentes antifúngicos que interferem com a síntese de esteróis.
aloenxerto Enxerto tecidual que não é oriundo de um doador geneticamente idêntico (i.e., não é próprio ou de um gêmeo idêntico).
amanitina Toxina polipeptídica produzida por *Amanita* spp., inibe a RNA-polimerase.
aminação Adição de um grupo amina.
aminoácido Um ácido orgânico que contém um grupo amina e um grupo carboxila. Nos alfa-aminoácidos os grupos amina e carboxila são ligados ao mesmo átomo de carbono, chamado de carbono alfa.
aminoglicosídeo Antibiótico que consiste em açúcares aminados e um anel aminociclitol; por exemplo, estreptomicina.
amonificação Liberação de amônia a partir de matéria orgânica nitrogenada pela ação de microrganismos.
AMP cíclico (cAMP) Molécula derivada do ATP, na qual o grupo fosfato apresenta uma estrutura cíclica; atua como mensageiro celular.
ampliação total A ampliação total de uma amostra microscópica, determinada pela multiplicação da ampliação das lentes oculares pela ampliação das lentes objetivas.
anabolismo Todas as reações de síntese em um organismo vivo; construção de moléculas orgânicas complexas a partir de moléculas mais simples.
anaeróbio Organismo que não requer oxigênio molecular (O_2) para o seu crescimento.
anaeróbio aerotolerante Organismo que não utiliza oxigênio molecular (O_2), porém não é afetado pela sua presença.
anaeróbio facultativo Organismo que é capaz de crescer na presença ou na ausência de oxigênio molecular (O_2).
anaeróbio obrigatório Organismo que não utiliza o oxigênio molecular (O_2) e é destruído na presença do mesmo.
anafilaxia Reação de hipersensibilidade envolvendo anticorpos IgE, mastócitos e basófilos.
anafilaxia localizada Uma reação de hipersensibilidade imediata que é restrita a uma área limitada de pele ou da membrana mucosa; por exemplo, febre do feno, uma erupção cutânea ou asma. *Ver também* anafilaxia sistêmica.
anafilaxia sistêmica Reação de hipersensibilidade que causa vasodilatação e resulta em choque; também chamada de choque anafilático.
análise de perigos e pontos críticos de controle (APPCC) Sistema de prevenção de riscos para a segurança de alimentos.
análogo de nucleotídeo (ou nucleosídeo) Substância química que é estruturalmente similar ao nucleotídeo ou nucleosídeo normal no ácido nucleico, mas que tem propriedades de pareamento de bases alteradas.
anamorfo Fungo ascomiceto que perdeu a capacidade de se reproduzir sexualmente; estágio assexuado de um fungo.
anel β-lactâmico Estrutura cerne das penicilinas.
anfitríquio Que tem flagelos em ambas as extremidades da célula.
Ângstrom (Å) Unidade de medida igual a 10^{-10} m, ou 0,1 nm.
animal sentinela Organismo no qual mudanças podem ser mensuradas para se avaliar o grau de uma contaminação ambiental e suas implicações para a saúde humana.
animalia Reino composto de eucariotos multicelulares que não têm parede celular.
ânion Íon com uma carga negativa.
ânion peróxido Ânion de oxigênio que consiste em dois átomos de oxigênio (O_2^{2-}).
anoxigênico Que não produz oxigênio molecular; típico da fotofosforilação cíclica.
antagonismo Oposição ativa; (1) quando dois fármacos são menos efetivos do que qualquer um deles isoladamente. (2) Competição entre micróbios.
antibiograma Relatório de suscetibilidade a antibióticos de uma bactéria.
antibiótico Agente antimicrobiano, geralmente produzido naturalmente por uma bactéria ou fungo.
antibiótico de amplo espectro Antibiótico que é efetivo contra uma ampla variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas.
anticódon Os três nucleotídeos por meio dos quais um tRNA reconhece um códon no mRNA.
anticorpo Proteína produzida pelo corpo em resposta a um antígeno e capaz de se combinar especificamente a ele.
anticorpo humanizado Anticorpos humanos produzidos por camundongos geneticamente modificados.
anticorpo monoclonal (Mab) Anticorpo específico produzido *in vitro* por um clone de células B hibridizadas com células cancerosas.
anticorpo monoclonal conjugado *Ver* imunotoxina.
anticorpo monoclonal quimérico Anticorpo geneticamente modificado formado por regiões constantes humanas e regiões variáveis murinas.

antígeno Qualquer substância que induza a formação de anticorpo; também chamado de imunógeno.
antígeno de histocompatibilidade Antígeno na superfície das células humanas.
antígeno de transplante tumor-específico (TSTA) Antígeno viral na superfície de uma célula transformada.
antígeno H Antígenos flagelares de bactérias entéricas, identificados por testes sorológicos.
antígeno O Antígenos polissacarídicos na membrana externa de bactérias gram-negativas, identificados com testes sorológicos.
antígeno T Antígeno no núcleo de uma célula cancerosa.
antígeno T-dependente Antígeno que estimulará a formação de anticorpos apenas com a assistência das células T auxiliares. *Ver também* antígeno T-independente.
antígeno T-independente Antígeno que estimulará a formação de anticorpos sem a assistência das células T auxiliares. *Ver também* antígeno T-dependente.
antimetabólito Um inibidor competitivo.
antissepsia Método químico para a desinfecção da pele ou das membranas mucosas; o composto químico é chamado de antisséptico.
antissoro Fluido derivado do sangue contendo anticorpos.
antitoxina Anticorpo específico produzido pelo corpo em resposta a uma exotoxina bacteriana ou seu toxoide.
aparelho de Golgi Organela envolvida na secreção de determinadas proteínas.
apoenzima Porção proteica de uma enzima que requer a ativação por uma coenzima.
apoptose A morte natural programada de uma célula; os fragmentos residuais são eliminados por fagocitose.
aquecimento global Retenção de calor solar por meio de gases na atmosfera.
arbúsculo Micélio fúngico presente nas raízes de plantas.
Archaea Domínio de células procarióticas que não possuem peptideoglicano; um dos três domínios.
arranjo 9 + 2 Ligação dos microtúbulos nos flagelos e cílios eucarióticos; nove pares de microtúbulos mais dois microtúbulos.
artroconídio Esporo fúngico assexuado formado pela fragmentação de uma hifa septada.
asco Estrutura semelhante a um saco contendo ascósporos; encontrado nos ascomicetos.
ascósporo Esporo fúngico sexuado produzido em um asco, formado pelos ascomicetos.
assepsia A ausência de contaminação por organismos indesejados.
átomo A menor unidade da matéria que pode participar de uma reação química.
atríquia Bactéria sem flagelos.
autoclave Equipamento utilizado para esterilização por vapor sob pressão, geralmente operado a 15 psi e 121°C.
autoenxerto Enxerto de tecido oriundo da própria pessoa.
autotrófico Organismo que utiliza o dióxido de carbono (CO_2) como sua principal fonte de carbono. Quimioautotrófico, fotoautotrófico.
auxotrófico Microrganismo mutante que apresenta uma exigência nutricional que está ausente no organismo parental.
azóis Agentes antifúngicos que interferem na síntese de esteróis.

B

bacilo (1) Qualquer bactéria em forma de bastão. (2) Quando relacionado ao gênero (*Bacillus*), refere-se às bactérias em forma de bastão, formadoras de endósporo, anaeróbias facultativas e gram-positivas.
bacteremia Condição na qual são encontradas bactérias no sangue.
bacteria Domínio de organismos procarióticos, caracterizados por paredes celulares de peptideoglicano.
bactéria verde não sulfurosa Bactéria gram-negativa, não pertencente às proteobactérias; anaeróbia e fototrófica; utiliza compostos orgânicos reduzidos como doadores de elétrons para a fixação de CO_2.
bactéria verde sulfurosa Bactéria gram-negativa, não pertencente às proteobactérias; anaeróbia estrita e fototrófica; ausência de crescimento no escuro; utiliza compostos sulfurosos reduzidos como doadores de elétrons para a fixação de CO_2.
bactérias gram-negativas Bactérias que perdem a cor do cristal violeta após a descoloração com álcool-acetona; elas coram-se de vermelho após tratamento com safranina.
bactérias gram-positivas Bactérias que retêm a cor do cristal violeta após a descoloração com álcool-acetona; ela coram-se de roxo-escuro.
bactérias púrpuras não sulfurosas Alfaproteobactérias; anaeróbias estritas e fototróficas; crescem no extrato de levedura no escuro; utilizam compostos orgânicos reduzidos como doadores de elétrons para a fixação de CO_2.
bactérias púrpuras sulfurosas Gamaproteobactérias; anaeróbias estritas e fototróficas; utilizam compostos de enxofre reduzidos como doadores de elétrons para a fixação de CO_2.
bactericida Substância capaz de destruir bactérias.
bacteriocina Peptídeo antimicrobiano produzido pelas bactérias que destrói outras bactérias.
bacteriorodopsina Pigmento fotossintético que transfere elétrons por fotofosforilação; encontrada em bactérias fotossintéticas anoxigênicas.
bacteriófago (fago) Vírus que infecta células bacterianas.
bacteriologia O estudo científico dos procariotos, incluindo bactérias e arqueias.
bacteriostase Tratamento capaz de inibir o crescimento bacteriano.
barreira hematencefálica Membranas celulares que permitem que algumas substâncias passem do sangue para o cérebro, ao passo que restringem a passagem de outras.
base Substância que se dissocia em um ou mais íons hidróxido (OH^-) e em um ou mais íons positivos.
basídio Pedúnculo que produz basidiósporos; encontrado nos basidiomicetos.
basidiósporo Esporo fúngico sexuado produzido em um basídio, característico dos basidiomicetos.
basófilo Granulócito (leucócito) que absorve rapidamente corantes básicos e não é fagocítico; tem receptores para a porção Fc de IgE.
Bergey's Manual *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, a referência taxonômica padrão para bactérias; também se refere a *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, a referência padrão para a identificação laboratorial de bactérias.
beta-oxidação A remoção de duas unidades de carbono de um ácido graxo para formar acetil-CoA.
biblioteca genômica Coleção de fragmentos de DNA clonados, criada com a inserção de fragmentos de restrição em uma bactéria, levedura ou fago.
bioarma Organismo vivo ou seu produto quando utilizado para causar danos.
bioaumento O uso de micróbios adaptados à poluição ou geneticamente modificados na biorremediação.
biocida Substância capaz de destruir microrganismos.
biocombustíveis Recursos energéticos produzidos por organismos vivos, geralmente a partir da biomassa, por exemplo, etanol, metano.
bioconversão Mudanças na matéria orgânica causadas pelo crescimento de microrganismos.
biofilme Comunidade microbiana que geralmente se forma como uma camada limosa em uma superfície.
biogênese A teoria de que as células vivas se originam apenas de células preexistentes.
bioinformática A ciência que determina a função dos genes por meio de análises assistidas por computador.
biologia molecular Ciência que estuda o DNA e a síntese de proteínas dos organismos vivos.
bioluminescência A emissão de luz pela cadeia de transporte de elétrons; requer a enzima luciferase.
biomassa Matéria orgânica produzida por organismos vivos e medida pelo seu peso.
biopotenciador Nutrientes, como nitratos e fosfatos, que promovem o crescimento microbiano.
biorreator Recipiente para fermentação no qual as condições ambientais são controladas, por exemplo, temperatura e pH.
biorremediação O uso de micróbios para a remoção de um poluente ambiental.
biossintético *Ver* anabolismo.
biotecnologia A aplicação industrial de microrganismos, células ou componentes celulares para a geração de um produto útil.
bioterrorismo O uso de um organismo vivo ou seu produto para a intimidação.

biotipo *Ver* biovar.
biovar Subgrupo de um sorovar cuja classificação tem como base as propriedades bioquímicas ou fisiológicas; também chamado de biotipo.
bisfenol Composto fenólico que contém dois grupos fenóis conectados por uma ponte.
blastoconídio Esporo fúngico assexuado produzido por um brotamento da célula parental.
bolhas Vesículas grandes preenchidas por soro que se formam na pele.
brotamento (1) Reprodução assexuada que se inicia com a formação de uma protuberância na célula parental, que cresce e se torna uma célula-filha. (2) Liberação de um vírus envelopado através da membrana plasmática de uma célula animal.
bubo Linfonodo aumentado devido a uma inflamação.
bursa de Fabricius Órgão das galinhas responsável pela maturação do sistema imune.

C

cadeia de transporte de elétrons, sistema de transporte de elétrons Uma série de compostos que transferem elétrons de um composto para outro, gerando ATP por fosforilação oxidativa.
caldo nutriente Meio complexo feito de extrato de carne e peptona.
camada eletrônica Região de um átomo onde os elétrons orbitam ao redor do núcleo; corresponde a um nível de energia.
camada limosa Um glicocálice desorganizado e frouxamente ligado à parede celular.
câmara hiperbárica Aparato que mantém materiais em pressões superiores a 1 atmosfera.
cancro Nódulo rígido, cujo centro se ulcera.
capnófilo Microrganismo que cresce melhor em concentrações relativamente altas de CO_2.
capsídeo O revestimento proteico de um vírus que circunda o ácido nucleico.
capsômero Subunidade proteica de um capsídeo viral.
cápsula Cobertura externa e viscosa de algumas bactérias, composta de polissacarídeos ou polipeptídeos.
carbapenemos Antibióticos que contém um antibiótico β-lactâmico e cilastatina.
carboidrato Composto orgânico formado por carbono, hidrogênio e oxigênio, com o hidrogênio e o oxigênio presentes em uma proporção de 2:1; os carboidratos incluem o amido, os açúcares e a celulose.
carboxissomo Inclusão procariótica contendo ribulose-1,5-difosfato carboxilase.
carcinogênica Qualquer substância que causa câncer.
cariogamia Fusão dos núcleos de duas células; ocorre no estágio sexuado do ciclo de vida fúngico.
carreador Organismo (geralmente se refere a seres humanos) que abriga patógenos e os transmitem para outras pessoas.
caseína Proteína do leite.
catabolismo Todas as reações de decomposição em um organismo vivo; a degradação de compostos orgânicos complexos em outros mais simples.
catalase Enzima que quebra o peróxido de hidrogênio: $2H_2O_2 2H_2OO_2$
catalisador Substância que aumenta a velocidade de uma reação química, mas não é alterada.
cátion Íon carregado positivamente.
CD Número atribuído a um epítopo de um único antígeno, por exemplo, proteína CD4, encontrada nas células T auxiliares.
cDNA (DNA complementar) DNA sintetizado *in vitro* a partir de um molde de mRNA.
célula apresentadora de antígeno (APC) Macrófago, célula dendrítica ou célula B que engloba um antígeno e apresenta os fragmentos para as células T.
célula B Tipo de linfócito; diferencia-se em plasmócitos secretores de anticorpos e células de memória.
célula de memória Células B ou T de vida longa responsáveis pela resposta de memória, ou secundária.
célula dendrítica (DC) Tipo de célula apresentadora de antígenos caracterizada por longas extensões semelhantes a dedos; encontrada no tecido linfático e na pele.
célula diploide Célula que apresenta dois conjuntos de cromossomos; diploide é o estado normal de uma célula eucariótica.
célula doadora Célula que doa DNA a uma célula receptora durante a recombinação genética.
célula haploide Célula eucariótica ou organismo que contém um de cada tipo de cromossomo.
célula Hfr Célula bacteriana na qual o fator F tornou-se integrado ao cromossomo; Hfr significa alta frequência de recombinação.
célula M (micropregas) Células que capturam e transferem antígenos aos linfócitos nas placas de Peyer.
célula *natural killer* (NK) Célula linfoide que destrói células cancerosas e células infectadas por vírus.
célula receptora Célula que recebe DNA de uma célula doadora durante a recombinação genética.
célula T Tipo de linfócito que se desenvolve a partir de uma célula-tronco processada no timo, responsável pela imunidade celular. *Ver também* CTL (linfócito T citotóxico); células T auxiliares; células T reguladoras.
célula T auxiliar (T_H) Célula T especializada que frequentemente interage com um antígeno antes de a célula B realizar essa interação.
célula-alvo Célula infectada a qual as células de defesa do sistema imune se ligam.
célula-tronco Célula indiferenciada que dá origem a uma variedade de células especializadas.
célula-tronco embrionária (ESC) Célula de um embrião que apresenta o potencial de se diferenciar em uma ampla variedade de tipos celulares especializados.
Células T reguladora (T_{reg}) Linfócitos que parecem suprimir outras células T.
células-indicadoras Células vaginais descamadas cobertas por *Gardnerella vaginalis*.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Um ramo do serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos que atua como fonte central de informações epidemiológicas.
centríolo Estrutura que consiste em nove trincas de microtúbulos, encontrado nas células eucarióticas.
centrossomo Região em uma célula eucariótica que consiste em uma área pericentriolar (fibras proteicas) e em um par de centríolos; envolvido na formação do fuso mitótico.
cercária Larva livre-natante dos trematódeos.
cerveja Bebida alcoólica produzida pela fermentação do amido.
cetolídeo Antibiótico macrolídeo semissintético; efetivo contra bactérias resistentes a macrolídeos.
chave dicotômica Esquema de identificação baseado em sucessivas perguntas pareadas; a resposta de uma questão leva a outro par de questões, até que o organismo seja identificado.
***chip* de DNA ("microarranjo")** Plataforma de sílica que contém sondas de DNA; utilizado para a detecção de DNA em amostras sendo testadas.
choque Qualquer queda na pressão arterial que seja potencialmente fatal. *Ver também* choque séptico.
choque endotóxico *Ver* sepse gram-negativa.
choque séptico Queda repentina na pressão arterial, induzida por toxinas bacterianas.
cianobactéria Procariotos fotoautotróficos produtores de oxigênio.
ciclo biogeoquímico A reciclagem de elementos químicos pelos microrganismos para uso por outros organismos.
ciclo de Calvin-Benson A fixação do CO_2 em compostos orgânicos reduzidos; utilizado pelos autotróficos.
ciclo de Krebs Via que converte compostos de dois carbonos em CO_2, transferindo elétrons ao NAD^+ e outros carreadores; também chamado de ciclo do ácido tricarboxílico (CAT) ou ciclo do ácido cítrico.
ciclo do carbono Série de processos que convertem o CO_2 a substâncias orgânicas e estas novamente em CO_2 na natureza.
ciclo do enxofre Os vários estágios de oxidação e redução do enxofre no ambiente, principalmente devido a ação de microrganismos.
ciclo do fósforo Os vários estágios de solubilidade do fósforo no ambiente.
ciclo do nitrogênio Série de processos na natureza que convertem o nitrogênio (N_2) em substâncias orgânicas e estas de volta a nitrogênio.
ciclo lisogênico Estágios no desenvolvimento viral que resultam na incorporação de DNA viral ao DNA do hospedeiro.
ciclo lítico Mecanismo de multiplicação de um fago que resulta na lise da célula hospedeira.
cílio Projeção celular relativamente curta de algumas células eucarióticas, composta por nove pares mais dois microtúbulos. *Ver* flagelo.

cinase (1) Enzima que remove um P de um ATP e o liga a outra molécula. (2) Enzima bacteriana que degrada a fibrina (coágulos sanguíneos).
cirurgia asséptica Técnicas utilizadas em cirurgias para prevenir a contaminação microbiana dos pacientes.
cis Átomos de hidrogênio localizados no mesmo lado da ligação dupla em um ácido graxo. *Ver trans*.
cisterna Saco membranoso achatado no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi.
cisticerco Larva de uma tênia encistada.
cisto Saco com uma parede distinta contendo fluido ou outro material; também, uma cápsula protetora de alguns protozários.
citocina Pequena proteína liberada pelas células humanas que regula a resposta imune; direta ou indiretamente pode induzir febre, dor ou proliferação de células T.
citocromo Proteína que atua como carreadora de elétrons na respiração celular e na fotossíntese.
citocromo c oxidase Enzima que oxida o citocromo *c*.
citoesqueleto Microfilamentos, filamentos intermediários e microtúbulos que oferecem suporte e movimento para o citoplasma eucariótico.
citólise A destruição de células, em decorrência de danos às suas membranas celulares, que provoca o extravasamento dos conteúdos celulares.
citometria de fluxo Método para a contagem de células que utiliza um citômetro de fluxo, o qual detecta células pela presença de um marcador fluorescente na superfície da mesma.
citoplasma Em uma célula procariótica, tudo que está localizado internamente à membrana plasmática; em uma célula eucariótica, tudo que está localizado internamente à membrana plasmática e externamente ao núcleo.
citosol A porção fluida do citoplasma.
citóstoma A abertura semelhante a uma boca em alguns protozoários.
citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) A eliminação de células revestidas por anticorpos por células *natural killer* e leucócitos.
citotoxina Toxina bacteriana que destrói as células hospedeiras ou altera as suas funções.
clado Grupo de organismos que compartilham um determinado ancestral comum; uma ramificação em um cladograma.
cladograma Árvore filogenética dicotômica que se ramifica repetidamente, sugerindo a classificação dos organismos com base na sequência temporal na qual os ramos evolutivos surgiram.
clamidoconídio Esporo fúngico assexuado formado dentro de uma hifa.
classe Grupo taxonômico entre filo e ordem.
classificador de células ativado por fluorescência (FACS) Modificação de um citômetro de fluxo que conta e classifica as células marcadas com anticorpos fluorescentes.
clone Uma população de células que surge a partir de uma única célula parental.
clorofila *a* Pigmento fotossintético que transfere elétrons para a fotofosforilação; encontrada em plantas, algas e cianobactérias.
cloroplasto Organela que realiza a fotossíntese nos eucariotos fotoautotróficos.
clorossomo Dobras da membrana plasmática das bactérias verdes sulfurosas contendo bacterioclorofilas.
coagulase Enzima bacteriana que provoca a coagulação do plasma sanguíneo.
coalhada Parte sólida do leite que se separa da parte líquida (soro) durante a produção de queijo, por exemplo.
coco Bactéria esférica ou ovoide.
cocobacilo Bactéria com a forma de um bacilo ovalado.
código genético Os códons no mRNA e os aminoácidos que eles codificam.
códon Sequência de três nucleotídeos no mRNA que especifica a inserção de um aminoácido em um polipeptídeo.
códon sem sentido Códon que não codifica nenhum aminoácido.
códon senso Códon que codifica um aminoácido.
coenzima Substância não proteica que se associa e ativa uma enzima.
coenzima A (CoA) Coenzima que atua na descarboxilação.
coenzima Q *Ver* ubiquinona.
cofator (1) Componente não proteico de uma enzima. (2) Microrganismo ou molécula que atua em conjunto com outros intensificando sinergisticamente ou causando uma doença.
colagenase Enzima que hidrolisa o colágeno.
coliformes Bactérias em forma de bastonete, aeróbias ou anaeróbias facultativas, gram-negativas, não formadoras de endósporos, que fermentam a lactose, formando ácido e gás dentro de 48 horas a 35°C.
colônia Massa visível de células microbianas que se forma a partir de uma célula ou de um grupo de células do mesmo micróbio.
coloração Processo de se corar uma amostra com um corante para a sua observação em um microscópio ou para visualização de estruturas específicas.
coloração álcool-ácido resistente Coloração diferencial utilizada para a identificação de bactérias que não sofrem descoloração por álcool-ácido.
coloração de Gram Coloração diferencial que classifica as bactérias em dois grupos, gram-positivas e gram-negativas.
coloração diferencial Coloração que distingue objetos com base em suas reações ao procedimento de coloração.
coloração negativa Procedimento que resulta em bactérias incolores contra um fundo corado.
coloração simples Método de coloração de microrganismos que utiliza um único corante básico.
comensalismo Relação simbiótica na qual dois organismos vivem em associação e um é beneficiado, ao passo que o outro não é beneficiado, nem prejudicado.
competência Estado fisiológico no qual uma célula receptora pode capturar e incorporar um grande fragmento de DNA doador.
complemento Grupo de proteínas séricas envolvidas na fagocitose e lise de bactérias.
complexo antígeno-anticorpo A combinação de um antígeno ao seu anticorpo específico; a base da proteção imune e de muitos testes diagnósticos.
complexo de ataque à membrana (MAC) Proteínas do complemento C5-C9, que, juntas, produzem lesões nas membranas celulares, que levam à morte das células.
complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) Complexo que consiste em proteínas e uma molécula de siRNA ou miRNA que se liga ao mRNA complementar, impedindo a transcrição do mRNA.
complexo do antígeno leucocitário humano (HLA) Antígenos de superfície de células humanas. *Ver também* complexo principal de histocompatibilidade.
complexo enzima-substrato A união temporária entre uma enzima e seu substrato.
complexo principal de histocompatibilidade (MHC) Os genes que codificam antígenos de histocompatibilidade; também conhecido como complexo do antígeno leucocitário humano (HLA).
composição de bases do DNA Percentual molar de guaninas e citosinas no DNA de um organismo.
compostagem Método de descarte de resíduos sólidos, geralmente material de origem vegetal, pela estimulação de sua decomposição por micróbios.
composto Substância composta de dois ou mais elementos químicos diferentes.
composto inorgânico Pequena molécula que não contém carbono e hidrogênio.
composto orgânico Molécula que contém carbono e hidrogênio.
compostos de amônio quarternário (quat) Detergentes catiônicos que possuem quatro grupos orgânicos ligados a um átomo de nitrogênio central; utilizados como desinfetantes.
concentração bactericida mínima (CBM) A menor concentração de um agente quimioterápico que destruirá os microrganismos testados.
concentração inibidora mínima (CIM) A menor concentração de um agente quimioterápico que impedirá o crescimento dos microrganismos testados.
condensador Sistema de lentes localizado abaixo da platina do microscópio que direciona os raios luminosos através da amostra.
configuração eletrônica O arranjo de elétrons em camadas ou níveis de energia em um átomo.
congelamento-dessecação *Ver* liofilização.
congênita Refere-se a uma condição existente ao nascimento; pode ser herdada ou adquirida no útero.
conídio Esporo assexuado produzido em cadeia a partir de um conidióforo.
conidióforo Hifa aérea que abriga conidiósporos.
conidiósporo *Ver* conídio.
conjugação A transferência de material genético de uma célula para outra envolvendo contato célula a célula.
contagem de placa Método para determinar o número de bactérias em uma amostra por meio da contagem do número de unidades formadoras de colônias em um meio de cultura sólido.
contagem diferencial de leucócitos O número de cada tipo de leucócito em uma amostra de 100 leucócitos.

contagem microscópica direta Enumeração de células pela observação em um microscópio.
contator biológico rotativo Método de tratamento secundário do esgoto no qual grandes discos são rotacionados, enquanto são parcialmente submersos em um tanque de esgoto, expondo o material a microrganismos e condições aeróbias.
contracoloração Segunda coloração aplicada a um esfregaço que cria um contraste em relação à primeira coloração.
conversão fágica Alteração genética na célula hospedeira em decorrência de uma infecção por um bacteriófago.
conversão lisogênica A aquisição de novas propriedades por uma célula hospedeira infectada por um fago lisogênico.
corante ácido Sal em que a cor está no íon negativo; utilizado na coloração negativa.
corante básico Sal no qual a cor é gerada pelo íon positivo; utilizado para colorações bacterianas.
corpo elementar A forma infecciosa das clamídias.
corpo reticulado Estágio de crescimento intracelular das clamídias.
corpúsculo de inclusão Grânulo ou partícula viral no citoplasma ou núcleo de algumas células infectadas; importante na identificação de vírus que causam infecção.
correpressor Molécula que se liga a uma proteína repressora, permitindo que o repressor se associe a um operador.
córtex A cobertura fúngica protetora de um líquen.
crise A fase de uma febre caracterizada por vasodilatação e sudorese.
crista Dobramento da membrana interna de uma mitocôndria.
cromatina Filamento de DNA não condensado presente em uma célula eucariótica interfásica.
cromatóforo Invaginação da membrana plasmática onde a bacterioclorofila está localizada nas bactérias fotoautotróficas; também chamado de tilacoide.
cromossomo Estrutura que carreia a informação hereditária; os cromossomos contêm genes.
***crossing over* (entrecruzamento)** Processo pelo qual uma porção de um cromossomo é trocada com uma porção de outro cromossomo.
CTL (linfócito T citotóxico) Célula T $CD8^+$ ativada; destrói células que apresentam antígenos endógenos.
cultura Microrganismos que crescem e se multiplicam em um recipiente contendo meio de cultura.
cultura de célula Células eucarióticas crescem em meios de cultura; também chamada de cultura de tecido.
cultura de enriquecimento Meio de cultura utilizado para a realização de um isolamento preliminar que favorece o crescimento de um microrganismo em particular.
curva de crescimento bacteriano Gráfico indicando o crescimento de uma população bacteriana ao longo do tempo.
cutícula A cobertura externa dos helmintos.

D

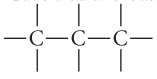
defensinas Pequenos peptídeos antibióticos produzidos por células humanas.
degeneração Redundância do código genético; ou seja, a maioria dos aminoácidos são codificados por diversos códons.
degerminação A remoção de microrganismos de uma área; também chamada de degermação.
deleção clonal A eliminação de células B e T autorreativas.
demanda bioquímica de oxigênio (DBO) Medida da matéria orgânica biodegradável na água.
deriva antigênica Pequena variação na composição antigênica dos vírus *influenza* que ocorre com o tempo.
dermatófito Fungo que causa micose cutânea.
dermatomicose Infecção fúngica da pele; também conhecida como tinha ou micose.
derme A porção mais interna da pele.
desaminação A remoção de um grupo amina de um aminoácido para formar amônia. *Ver também* amonificação.
desbridamento Remoção cirúrgica de tecido necrótico.
descarboxilação A remoção de CO_2 de um aminoácido.
desgranulação A liberação do conteúdo dos grânulos secretores de mastócitos ou basófilos durante a anafilaxia.
desidrogenação A perda de átomos de hidrogênio em um substrato.
desinfecção Qualquer tratamento utilizado em objetos inanimados para destruir ou inibir o crescimento de microrganismos; a substância química utilizada é chamada de desinfetante.
desnaturação Mudança na estrutura molecular de uma proteína geralmente tornando-a não funcional.
desnitrificação A redução do nitrogênio em nitrato para nitrito ou gás nitrogênio.
desnudamento A separação do ácido nucleico viral de seu envoltório proteico.
desoxirribose Açúcar de cinco carbonos contido em nucleotídeos de DNA.
dessecação Remoção de água.
dessensibilização A prevenção de respostas inflamatórias alérgicas.
desvio antigênico Grande mudança genética nos vírus influenza que causa alterações nos antígenos H e N.
deterioração por acidez plana Deterioração termofílica de produtos enlatados sem a produção de gás.
deterioração termofílica anaeróbia Deterioração de alimentos enlatados devido ao crescimento de bactérias termofílicas.
determinante antigênico Região específica na superfície de um antígeno contra a qual os anticorpos são formados; também chamado de epítopo.
determinante r Grupo de genes para resistência a antibióticos carreados nos fatores R.
DI_{50} O número de microrganismos necessários para se produzir uma infecção demonstrável em 50% da população hospedeira de teste.
diapedese O processo pelo qual os fagócitos se movem para fora dos vasos sanguíneos.
difosfato de adenosina (ADP) Substância formada quando o ATP é hidrolisado e energia é liberada.
difusão Movimento líquido de moléculas ou íons de uma área de alta concentração para uma área de baixa concentração.
difusão facilitada O movimento de uma substância através de uma membrana plasmática de uma área de alta concentração para uma área de baixa concentração; mediada por proteínas transportadoras.
digestor de lodo anaeróbio Digestão anaeróbia utilizada no tratamento secundário do esgoto.
diluição seriada O processo de diluição de uma amostra diversas vezes.
dimorfismo A propriedade de apresentar duas formas de crescimento. *Ver também* dimorfismo sexual.
dimorfismo sexual A aparência distintamente diferente de organismos adultos machos e fêmeas.
dioico Refere-se a organismos nos quais os órgãos dos diferentes sexos estão localizados em indivíduos distintos.
diplobacilo Bacilos que se dividem e permanecem associados aos pares.
diplococo Cocos que se dividem e permanecem associados aos pares.
disenteria Doença caracterizada por fezes aquosas e frequentes contendo sangue e muco.
dissacarídeo Açúcar composto por dois açúcares simples, ou monossacarídeos.
dissimilação Processo metabólico no qual os nutrientes não são assimilados, mas sim excretados na forma de amônia, sulfeto de hidrogênio, e assim por diante.
dissociação A separação de um composto em íons positivos e negativos em uma solução. *Ver também* ionização.
DL_{50} A dose letal para 50% dos hospedeiros inoculados em um determinado período.
DNA antissenso DNA que é complementar ao DNA que codifica uma proteína; o transcrito do RNA antissenso se hibridiza com o mRNA que codifica a proteína e inibe a síntese proteica.
DNA complementar (cDNA) DNA sintetizado *in vitro* a partir de um molde de mRNA.
DNA recombinante (rDNA) Molécula de DNA produzida combinando-se o DNA oriundo de duas fontes diferentes.
DNA-girase *Ver* topoisomerase.
DNA-ligase Enzima que liga covalentemente um átomo de carbono de um nucleotídeo ao fosfato de outro nucleotídeo.
DNA-polimerase Enzima que sintetiza DNA copiando um molde de DNA.
doador de elétron Íon que doa um elétron para outro átomo.
doença Estado anormal no qual parte ou todo o organismo não está adequadamente ajustado ou é incapaz de realizar as suas funções normais; qualquer alteração a partir de um estado de saúde.

doença aguda Doença em que os sintomas se desenvolvem rapidamente, porém apresentam curto período de duração.
doença autoimune Dano aos próprios órgãos devido à ação do sistema imune.
doença comunicável Qualquer doença que pode ser disseminada de um hospedeiro para outro.
doença contagiosa Doença que se dissemina facilmente de uma pessoa para outra.
doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVH) Condição que ocorre quando um tecido transplantado apresenta uma resposta imune ao tecido do receptor.
doença endêmica Doença que está constantemente presente em determinada população.
doença epidêmica Doença adquirida por muitos hospedeiros em uma determinada área, em um curto período de tempo.
doença esporádica Doença que ocorre ocasionalmente em uma população.
doença infecciosa Doença na qual os patógenos invadem um hospedeiro suscetível e passam pelo menos parte de seu ciclo de vida neste hospedeiro.
doença infecciosa emergente (DIE) Doença nova ou modificada que apresenta um aumento em sua incidência ou um potencial de aumento desta em um futuro próximo.
doença infecciosa notificável Doença que os médicos devem reportar ao Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos; também chamada de doença relatável.
doença latente Doença caracterizada por um período de ausência de sintomas em que o patógeno está inativo.
doença não comunicável Doença que não é transmissível de uma pessoa a outra.
doença pandêmica Epidemia que ocorre em todo o mundo.
doença subaguda Doença que apresenta sintomas que são intermediários entre a doença aguda e a crônica.
domínio Classificação taxonômica baseada em sequências de rRNA; acima do nível de Reino.

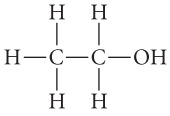
E

ecologia O estudo das inter-relações entre os organismos e seu ambiente.
edema Acúmulo anormal de líquido intersticial nos tecidos, causando edema.
efeito citopático (ECP) Efeito visível em uma célula hospedeira, causado por um vírus, que pode resultar em danos ou morte da célula hospedeira.
elemento químico Substância fundamental composta de átomos que possuem o mesmo número atômico e se comportam da mesma maneira quimicamente.
elemento-traço Elemento químico necessário em pequenas quantidades para o crescimento.
eletroforese em gel A separação de substâncias (como proteínas séricas ou DNA) com base em sua velocidade de migração por um campo elétrico.
elétron Partícula negativamente carregada em movimento ao redor do núcleo de um átomo.
eletroporação Técnica pela qual DNA é inserido em uma célula utilizando-se uma corrente elétrica.
elevador ciliar Células ciliadas da mucosa do trato respiratório inferior que movem as partículas inaladas para fora dos pulmões.
ELISA (ensaio imunoadsorvente ligado à enzima) Grupo de testes sorológicos que utiliza reações enzimáticas como indicadores.
embolhamento (*blebbing*) Abaulamento da membrana plasmática à medida que uma célula morre.
empacotamento asséptico Conservação de alimentos comerciais por meio do acondicionamento de alimentos estéreis em embalagens estéreis.
enantema Erupção nas membranas mucosas. *Ver também* exantema.
encefalite Infecção do cérebro.
encistamento Formação de um cisto.
endocardite Infecção do revestimento do coração (endocárdio).
endocitose Processo pelo qual um material é transportado para o interior de uma célula eucariótica.
endocitose mediada por receptor Tipo de pinocitose no qual moléculas ligadas a proteínas na membrana plasmática são englobadas por invaginações da membrana.
endoflagelo *Ver* filamento axial.
endógeno (1) Infecção causada por um patógeno oportunista oriundo da microbiota normal do próprio indivíduo. (2) Antígenos de superfície nas células humanas, produzidos como resultado de uma infecção.
endolito Organismo que vive dentro de rochas.
endósporo Estrutura dormente que se forma no interior de algumas bactérias.
endotoxina Parte da porção externa da parede celular (lipídeo A) da maioria das bactérias gram-negativas; liberada quando a célula é destruída.
energia de ativação A energia de colisão mínima necessária para a ocorrência de uma reação química.
energia química A energia de uma reação química.
engenharia genética *Ver* tecnologia do DNA recombinante.
ensaio do lisado de amebócitos de Limulus (LAL) Teste que detecta a presença de endotoxinas bacterianas.
ensaio imunoadsorvente ligado à enzima *Ver* ELISA.
ensaio imunoenzimático (EIA) *Ver* ELISA
entérica O nome comum dado a uma bactéria que pertence à família Enterobacteriaceae.
enterotoxina Exotoxina que causa gastrenterite, como aquelas produzidas por *Staphylococcus*, *Vibrio* e *Escherichia*.
envelope A cobertura externa que circunda o capsídeo de alguns vírus.
envelope nuclear A membrana dupla que separa o núcleo do citoplasma em uma célula eucariótica.
enzima Molécula que catalisa as reações bioquímicas em um organismo vivo, geralmente uma proteína. *Ver também* ribozima.
enzima constitutiva Enzima que é produzida continuamente.
enzima de reparo luminoso *Ver* fotoliase.
enzima de restrição Enzima que corta a dupla-fita de DNA em regiões específicas entre os nucleotídeos.
eosinófilo Granulócito cujos grânulos absorvem o corante eosina.
epidemiologia A ciência que estuda quando e onde as doenças ocorrem e como elas são transmissíveis.
epidemiologia analítica Comparação entre um grupo doente e um grupo saudável para determinar a causa de uma doença.
epidemiologia descritiva A coleta e a análise de todos os dados relacionados à ocorrência de uma doença para determinar a sua causa.
epidemiologia experimental O estudo de uma doença por meio de experimentos controlados.
epiderme A porção externa da pele.
epíteto específico O segundo nome, ou nome da espécie, em uma nomenclatura científica binomial. *Ver também* espécie.
epítopo *Ver* determinante antigênico.
equilíbrio O ponto de distribuição uniforme.
ergot Toxina produzida nos escleródios do fungo *Claviceps purpurea*, que causa o ergotismo.
esclerócio Massa compacta de micélio endurecido do fungo *Claviceps purpurea* que preenche flores de centeio infectadas; produz a toxina ergot.
escólex A cabeça de uma tênia, contém ventosas e possivelmente ganchos.
esferoplasto Bactéria gram-negativa tratada de forma que sua parede celular tenha sido danificada, resultando em uma célula esférica.
esfregaço Um filme fino de material contendo microrganismos, espalhado sobre a superfície de uma lâmina.
espécie O nível mais específico na hierarquia taxonômica. *Ver também* espécie bacteriana; espécies eucarióticas; espécie viral.
espécie procariótica População de células que compartilham determinadas sequências de rRNA; nos testes bioquímicos convencionais, refere-se a uma população de células com características similares.
espécie viral Grupo de vírus que compartilham a mesma informação genética e nicho ecológico.
espécies eucarióticas Grupo de organismos intimamente relacionados que podem se reproduzir por meio do cruzamento entre eles.
especificidade Porcentagem de resultados falso-positivos gerados por um teste diagnóstico.
espectro de atividade microbiana A gama de tipos distintamente diferentes de microrganismos afetados por um antimicrobiano; uma ampla gama refere-se a um amplo espectro de atividade.
espectro de hospedeiro Espectro de espécies, linhagens ou tipos celulares que um patógeno pode infectar.
espícula Uma das duas estruturas externas presente em um verme redondo macho utilizada para guiar o esperma.

espícula Complexo proteína-carboidrato que se projeta da superfície de determinados vírus.
espícula HA (hemaglutinina) Projeções antigênicas da bicamada lipídica externa dos *Influenzavirus*.
espícula NA (neuraminidase) Projeções antigênicas da bicamada lipídica externa dos vírus *influenza*.
espiral *Ver* espirilo e espiroqueta.
espirilo (1) Bactéria helicoidal em forma de saca-rolhas. (2) Quando escrito como gênero (*Spirillum*), refere-se a bactérias aeróbias, helicoidais, que possuem tufos de flagelos polares.
espiroqueta Bactéria em forma de saca-rolhas com filamentos axiais.
esporângio Saco contendo um ou mais esporos.
esporangióforo Hifa aérea que suporta um esporângio.
esporangiósporo Esporo fúngico assexuado, formado dentro de um esporângio.
esporo assexuado Célula reprodutiva produzida por mitose e divisão celular (eucariotos) ou fissão binária (actinomicetos).
esporo Estrutura reprodutiva formada por fungos e actinomicetos. *Ver também* endósporo.
esporo sexuado Esporo formado pela reprodução sexuada.
esporogênese *Ver* esporulação.
esporozoíto Trofozoíto de *Plasmodium* encontrado nos mosquitos, infeccioso para os seres humanos.
esporulação Processo de formação de esporos e endósporos; também chamada de esporogênese.
esqueleto de carbono Cadeia ou anel básico de átomos de carbono em uma molécula; por exemplo,



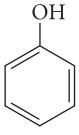
esquizogonia Processo de fissão múltipla, no qual um organismo se divide, produzindo muitas células-filhas.
estafilococos Cocos agrupados em formato de cacho de uva ou lâminas amplas.
estágio de anel Trofozoíto jovem de *Plasmodium* que se assemelha a um anel dentro de uma hemácia.
estereoisômeros Duas moléculas constituídas pelos mesmos átomos, organizadas da mesma maneira, mas que diferem em suas posições relativas; imagens especulares; também chamados de isômero D e isômero L.
estéril Livre de microrganismos.
esterilização A remoção de todos os microrganismos, incluindo endósporos.
esterilização comercial Processo de tratamento de produtos enlatados que tem o objetivo de eliminar os endósporos de *Clostridium botulinum*.
esterilização por ar quente Esterilização pelo uso de um forno com aquecimento a 170°C por aproximadamente 2 horas.
esteroide Grupo específico de lipídeos, incluindo colesterol e hormônios.
estreptobacilos Bacilos que permanecem unidos em cadeias após a divisão celular.
estreptococos (1) Cocos que permanecem unidos em cadeias após a divisão celular. (2) Quando escrito como gênero (*Streptococcus*), refere-se a bactérias gram-positivas, catalase-negativas.
estreptolisina Enzima hemolítica, produzida por estreptococos.
estreptoquinase Enzima que dissolve coágulos sanguíneos, produzida por estreptococos beta-hemolíticos.
estrutura de fixação A base ramificada da haste de uma alga.
etambutol Agente antimicrobiano sintético que interfere na síntese de RNA.
etanol



etiologia O estudo da causa de uma doença.
eucarioto Célula cujo DNA está localizado no interior de um núcleo distinto envolto por uma membrana.
Eukarya Todos os eucariotos (animais, plantas, fungos e protistas); membros do Domínio Eukarya.
eutrofização A adição de matéria orgânica e subsequente remoção de oxigênio de um corpo de água.
exantema Erupção cutânea. *Ver também* enantema.
exclusão competitiva O crescimento de alguns micróbios impede o desenvolvimento de outros.
éxon Região de um cromossomo eucariótico que codifica uma proteína.
exotoxina Toxina proteica liberada de células bacterianas vivas, em sua maioria gram-positivas.
extremófilo Microrganismo que vive em ambientes que apresentam extremos de temperatura, acidez, alcalinidade, salinidade ou pressão.
extremozimas Enzimas produzidas pelos extremófilos.

F

FAD Flavina adenina dinucleotídeo; coenzima que atua na remoção e na transferência de íons hidrogênio (H^+) e elétrons de moléculas de substrato.
fago *Ver* bacteriófago.
fago temperado Fago capaz de lisogenia.
fagócito Célula capaz de englobar e digerir partículas que são nocivas ao organismo.
fagocitose A ingestão de partículas por células eucarióticas.
fagolisossomo Vacúolo digestório.
fagossomo Vacúolo alimentar de um fagócito; também chamado de vesícula fagocítica.
fagotipagem Método de identificação bacteriana utilizando amostras específicas de bacteriófagos.
faloidina Toxina peptídica produzida por *Amanita phalloides*, afeta a função da membrana plasmática.
FAME Éster metílico de ácido graxo; identificação de micróbios pela presença de ácidos graxos específicos.
família Grupo taxonômico entre ordem e gênero.
fármaco sintético Agente quimioterápico preparado a partir de substâncias químicas em um laboratório.
fascíola Verme pertencente à classe Trematoda.
fase de crescimento exponencial *Ver* fase log.
fase de declínio logarítmico *Ver* fase de morte.
fase de morte O período de declínio logarítmico em uma população bacteriana; também chamada de fase de declínio logarítmico.
fase estacionária O período em uma curva de crescimento bacteriano em que o número de células em divisão é equivalente ao número de células que está morrendo.
fase lag Intervalo de tempo em uma curva de crescimento bacteriano durante o qual não é observado crescimento.
fase log O período de crescimento bacteriano ou de aumento logarítmico do número de células; também chamada de fase de crescimento exponencial.
fator de crescimento orgânico Composto orgânico essencial que um organismo é incapaz de sintetizar.
fator de necrose tumoral (TNF) Polipeptídeo liberado por fagócitos em resposta a endotoxinas bacterianas.
fator de predisposição Qualquer coisa que torne o corpo mais suscetível a uma doença ou altera o curso desta doença.
fator de resistência (R) Plasmídeo bacteriano que carreia genes que determinam resistência a antibióticos.
fator de transferência de resistência (FTR) Grupo de genes que codificam para replicação e conjugação dos fatores R.
fator estimulador de colônias (CSF) Substância que induz a proliferação ou diferenciação de determinadas células.
fator F (fator de fertilidade) Plasmídeo encontrado na célula doadora em uma conjugação bacteriana.
fator Rh Antígeno presente nas hemácias de macacos Rhesus e da maioria dos seres humanos; a presença desse fator torna as células Rh^+.
fator V NAD^+ ou $NADP^+$.
fator X Substâncias da fração heme da hemoglobina.
febre Temperatura corporal anormalmente alta.
fenol

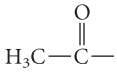
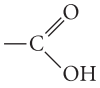
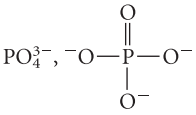


Também chamado de ácido carbólico.
fenólico Derivado do fenol utilizado como desinfetante.
fenótipo As manifestações externas do genótipo ou da composição genética de um organismo.
fermentação alcoólica Processo catabólico, iniciado pela glicólise, que produz álcool etílico para reoxidar o NADH.
fermentação Degradação enzimática de carboidratos, na qual o aceptor final de elétrons é uma molécula orgânica, O ATP é sintetizado por fosforilação ao nível do substrato, e o O_2 não é necessário.

fermentação do ácido láctico Processo catabólico que se inicia com a glicólise, que produz ácido láctico para reoxidar o NADH.
fermentação malolática A conversão de ácido málico em ácido láctico por bactérias do ácido láctico.
fibrinolisina Uma cinase produzida pelos estreptococos.
filamento axial Estrutura para motilidade encontrada nas espiroquetas; também chamada de endoflagelo.
filo Classificação taxonômica entre reino e classe.
filogenia A história evolutiva de um grupo de organismos; as relações filogenéticas são relações evolutivas.
filtração A passagem de um líquido ou gás através de um material semelhante a uma tela; um filtro de 0,45 μm remove a maioria das bactérias.
filtro biológico Método de tratamento secundário do esgoto no qual o esgoto é pulverizado por meio de braços rotativos em um leito de pedras ou materiais similares, expondo o esgoto a condições altamente aeróbias e a microrganismos.
filtro de ar particulado de alta eficiência (HEPA) Material semelhante a uma tela que remove partículas maiores do que 0,3 μm do ar.
filtro de membrana Material semelhante a uma tela com poros pequenos o suficiente para reter microrganismos; um filtro de 0,45 μm retém a maioria das bactérias.
fímbria Apêndice de uma célula bacteriana utilizado para fixação.
FISH Hibridização fluorescente *in situ*; uso de sondas de rRNA para a identificação de micróbios sem a cultura dos mesmos.
fissão binária Reprodução de células procarióticas pela divisão em duas células-filhas.
fita antissenso (fita –) RNA viral que não atua como mRNA.
fita atrasada Durante a replicação do DNA, a fita-filha que é sintetizada descontinuamente.
fita senso (fita +) RNA viral que pode atuar como mRNA.
Fita-líder Durante a replicação do DNA, a fita-filha que é sintetizada continuamente.
fitoplâncton Fotoautotróficos de livre flutuação.
fixação (1) Na preparação de lâminas, o processo de adesão de uma amostra a uma lâmina. (2) Em relação a elementos químicos, a combinação de elementos de forma que um elemento crítico possa entrar na cadeia alimentar. *Ver também* ciclo de Calvin-Benson; fixação de nitrogênio.
fixação de carbono A síntese de açúcares utilizando carbonos presentes em moléculas de CO_2. *Ver também* ciclo de Calvin-Benson.
fixação de complemento Processo no qual o complemento se combina com um complexo antígeno-anticorpo.
fixação de nitrogênio A conversão do nitrogênio (N_2) em amônia.
flagelo Apêndice delgado, localizado na superfície de uma célula; utilizado para a locomoção celular; composto por flagelina nas células procarióticas, composto de 9 + 2 microtúbulos nas células eucarióticas.
flagelo polar Flagelo em uma ou ambas as extremidades de uma célula.
flambagem Processo de esterilização de uma alça de inoculação, mantendo-a sob uma chama.
flavoproteína Proteína contendo a coenzima flavina; atua como um carreador de elétrons na cadeia de transporte de elétrons.
floculação A remoção de material coloidal durante o processo de purificação da água, adicionando-se uma substância química que provoca a aglutinação destas partículas.
florescência de alga Crescimento abundante de algas microscópicas produzindo colônias visíveis na natureza.
fluorescência Capacidade de uma substância de emitir luz de uma determinada cor quando exposta a uma luz de outra cor.
fluxo citoplasmático O movimento do citoplasma em uma célula eucariótica.
fluxo contínuo Fermentação industrial na qual células são cultivadas indefinidamente com a contínua adição de nutrientes e remoção de produtos e resíduos.
FMN Flavina mononucleotídeo; coenzima que atua na transferência de elétrons na cadeia de transporte de elétrons.
foliculite Infecção dos folículos pilosos que, frequentemente, se manifesta como espinhas.
fômite Objeto não vivo que pode disseminar uma infecção.
forespore Estrutura que consiste em cromossomo, citoplasma e membrana do endósporo dentro de uma célula bacteriana.
forma L Células procarióticas sem parede celular; podem retornar ao estado provido de parede.
forquilha de replicação O ponto onde as fitas de DNA se separam e novas fitas são sintetizadas.
fosfolipídeo Lipídeo complexo composto de glicerol, dois ácidos graxos e um grupo fosfato.
fosforilação A adição de um grupo fosfato a uma molécula orgânica.
fosforilação em nível de substrato A síntese de ATP pela da transferência direta de um grupo fosfato de alta energia de um composto metabólico intermediário para um ADP.
fosforilação oxidativa Síntese de ATP acoplada ao transporte de elétrons.
foto-heterotrófico Organismo que utiliza a luz como fonte de energia e uma fonte orgânica de carbono.
fotoautotrófico Organismo que utiliza a luz como fonte de energia e o dióxido de carbono (CO_2) como fonte de carbono.
fotofosforilação Produção de ATP em uma série de reações redox; elétrons derivados da clorofila iniciam as reações.
fotofosforilação acíclica Movimento de um elétron da clorofila para o NAD^+; fotofosforilação de plantas e cianobactérias.
fotofosforilação cíclica O movimento de um elétron da clorofila por uma série de aceptores de elétrons e de volta à clorofila; anoxigênica; fotofosforilação de bactérias verdes e púrpuras.
fotoliase Enzima que quebra dímeros de timina na presença de luz visível.
fotossíntese A conversão da energia luminosa do sol em energia química; a síntese de carboidrato a partir do dióxido de carbono (CO_2) dependente de luz.
fototaxia Movimento em resposta à presença de luz.
fototrófico Organismo que utiliza a luz como sua fonte primária de energia.
fulminante Condição que se desenvolve e se agrava rapidamente.
fungo Organismo que pertence ao Reino Fungi; eucarioto quimio-heterotrófico absortivo.
furúnculo Infecção de um folículo piloso.
fusão A fusão das membranas plasmáticas de duas células diferentes, resultando em uma célula contendo citoplasma de ambas as células originais.
fusão de protoplasto Método de fusão de duas células primeiramente pela remoção de suas paredes celulares; utilizada na engenharia genética.

G

gama-globulina A fração sérica contendo imunoglobulinas (anticorpos); também chamada de globulina do soro imune.
gameta Célula reprodutiva masculina ou feminina.
gametócito Célula protozoótica masculina ou feminina.
gastrenterite Inflamação do estômago e intestino.
gene estrutural Gene que determina a sequência de aminoácidos de uma proteína.
gene Segmento de DNA (sequência de nucleotídeos no DNA) que codifica um produto funcional.
gênero O primeiro nome da nomenclatura científica (binomial); o táxon entre família e espécie.
genética A ciência da hereditariedade e da função gênica.
genética reversa Análise genética que se inicia com um fragmento de DNA e prossegue com a determinação da sua função.
genoma Uma cópia completa da informação genética de uma célula.
genômica O estudo dos genes e suas funções.
genótipo Composição genética de um organismo.
geração espontânea A ideia de que a vida poderia surgir espontaneamente a partir de matéria inanimada.
germicida *Ver* biocida.
germinação O processo de iniciação do crescimento a partir de um esporo ou endósporo.
glicocálice Polímero gelatinoso ao redor de uma célula.
glicólise A principal via de oxidação da glicose em ácido pirúvico; também chamada de via de Embden-Meyerhof.
globulina Classe de proteínas globulares que inclui os anticorpos. *Ver também* imunoglobulina.
globulina de soro imune anti-humana (anti-HISG) Um anticorpo que reage especificamente com anticorpos humanos.
globulina de soro imune *Ver* gama-globulina.
goma Massa de tecido com aspecto emborrachado, característica da sífilis terciária.
grânulo de enxofre *Ver* inclusão.

grânulo metacromático Grânulo que armazena fosfato inorgânico e se cora de vermelho com a aplicação de certos corantes azuis; característico de *Corynebacterium diphtheriae*. Coletivamente conhecido como volutina.
granulócito Leucócitos que apresentam grânulos visíveis no citoplasma quando visualizados em um microscópio óptico; inclui neutrófilos, basófilos e eosinófilos.
granuloma Uma porção de tecido inflamado contendo macrófagos.
granum Pilha de membranas dos tilacoides.
granzimas Proteases que induzem a apoptose.
grupo acetil 
grupo amina $-NH_2$.
grupo carboxila 
grupo fosfato Porção de uma molécula de ácido fosfórico ligada a alguma outra molécula.

grupo funcional Arranjo de átomos em uma molécula orgânica que é responsável pela maioria das propriedades químicas desta molécula.
grupo sulfidrila $-SH$.

H

HAART (terapia antirretroviral altamente ativa) Combinação de fármacos utilizada no tratamento da infecção pelo HIV.
halófilo Organismo que requer uma alta concentração de sal para o seu crescimento.
halófilo facultativo Organismo capaz de crescer em concentrações de sal de 1 a 2%, mas este não é um requisito.
halófilo obrigatório Organismo que requer altas pressões osmóticas, como altas concentrações de NaCl.
halogênio Um dos seguintes elementos: flúor, cloro, bromo, iodo ou astato.
hapteno Substância de baixo peso molecular que não induz a formação de anticorpos sozinha, mas induz quando combinada a uma molécula carreadora.
haste Estrutura de suporte semelhante a um caule de algas multicelulares e basidiomicetos.
helminto Vermes chatos ou redondos parasitos.
hemaglutinação Aglutinação de hemácias.
hemaglutinação viral A capacidade de determinados vírus de provocar a aglutinação de hemácias *in vitro*.
hematopoiese A formação de células sanguíneas.
hemoflagelado Flagelado parasito encontrado no sistema circulatório de seu hospedeiro.
hemolisina Enzima que lisa hemácias.
hermafrodita Que apresenta ambas as capacidades reprodutivas, masculina e feminina.
heterocisto Célula grande presente em determinadas cianobactérias; sítio de fixação de nitrogênio.
heterolático Descrição de um organismo que produz ácido láctico e outros ácidos ou alcoóis como produtos finais da fermentação; por exemplo, *Escherichia*.
heterotrófico Organismo que requer uma fonte orgânica de carbono; também chamado de organotrófico.
hialuronidase Enzima secretada por determinadas bactérias que hidrolisa o ácido hialurônico e auxilia na disseminação de microrganismos a partir de seu sítio inicial de infecção.
hibridização de ácidos nucleicos Processo de combinação de fitas simples de DNA complementares.
hibridização de colônia A identificação de uma colônia contendo um gene desejado utilizando uma sonda de DNA complementar ao gene.
hibridoma Célula produzida a partir da fusão de uma célula B produtora de anticorpos com uma célula cancerosa.
hidrólise Reação de decomposição na qual substâncias químicas reagem com o H^+ e o OH^- de uma molécula de água.
hidróxido OH^-; o ânion que forma uma base.
hidroxila –OH; covalentemente ligada a uma molécula forma um álcool.
hifa cenocítica Filamento fúngico que não se divide em unidades uninucleadas semelhantes a células, pois não possui septos.
hifa Filamento longo de células em fungos ou actinomicetos.
hifa septada Hifa que consiste em unidades uninucleadas semelhantes a células.
hipersensibilidade Reação imune alterada e exacerbada que induz alterações patológicas; também chamada de alergia.
hipersensibilidade tardia Hipersensibilidade celular.
hipertermófilo Organismo cuja temperatura ótima de crescimento é, no mínimo, 80°C; também chamado de termófilo extremo.
histamina Substância liberada pelas células teciduais que provoca vasodilatação, permeabilidade capilar e contração dos músculos lisos.
histona Proteína associada ao DNA nos cromossomos eucarióticos.
holoenzima Enzima que consiste em uma apoenzima e um cofator.
homolático Descrição de um organismo que produz apenas ácido láctico a partir da fermentação; por exemplo, *Streptococcus*.
hospedeiro Organismo infectado por um patógeno. *Ver também* hospedeiro definitivo; hospedeiro intermediário.
hospedeiro comprometido Hospedeiro cuja resistência à infecção encontra-se debilitada.
hospedeiro definitivo Organismo que abriga a forma adulta, sexualmente madura, de um parasito.
hospedeiro intermediário Organismo que abriga o estágio larval ou assexuado de um helminto ou protozoário.

I

identificação numérica Esquemas de identificação bacteriana que atribuem números aos valores de teste.
idiofase O período na curva de produção de uma população de células industrial no qual os metabólitos secundários são produzidos; período de crescimento estacionário que se segue a uma fase de crescimento rápido. *Ver também* trofofase.
IgA Classe de anticorpos encontrada em secreções.
IgD Classe de anticorpos encontrada em células B.
IgE Classe de anticorpos envolvida nas hipersensibilidades.
IgG Classe de anticorpos mais abundante no soro.
IgM A primeira classe de anticorpos a surgir após a exposição a um antígeno.
impressão digital do DNA (*fingerprinting* de DNA) Análises de DNA por eletroforese de seus fragmentos de restrição enzimática.
imunidade *Ver* imunidade adaptativa, imunidade inata.
imunidade adaptativa A capacidade, adquirida durante a vida de um indivíduo, de produzir anticorpos ou células T específicos.
imunidade ativa adquirida artificialmente A produção de anticorpos pelo organismo em resposta a uma vacinação.
imunidade ativa adquirida naturalmente Produção de anticorpos em resposta a uma doença infecciosa.
imunidade celular Resposta imune que envolve a ligação de células T a antígenos apresentados nas células apresentadoras de antígenos; as células T diferenciam-se, então, em diversos tipos de células T efetoras.
imunidade coletiva A presença de imunidade na maior parte de uma população.
imunidade humoral Imunidade produzida por anticorpos dissolvidos nos fluidos corporais, mediada por células B; também chamada de imunidade mediada por anticorpos.
imunidade inata Defesas do hospedeiro que oferecem proteção contra qualquer tipo de patógeno. *Ver também* imunidade adaptativa.
imunidade passiva adquirida artificialmente A transferência de anticorpos humorais formados por um indivíduo a um indivíduo suscetível pela injeção de um antissoro.
imunidade passiva adquirida naturalmente A transferência natural de anticorpos humorais, por exemplo, pela transferência transplacentária.
imunização *Ver* vacinação.
imunocomplexo Agregado circulante de antígeno-anticorpo capaz de fixar complemento.
imunodeficiência A ausência de uma resposta imune adequada; pode ser congênita ou adquirida.

imunodeficiência adquirida A incapacidade, adquirida durante a vida de um indivíduo, de produzir anticorpos ou células T específicos, devido a fármacos ou doenças.
imunodeficiência congênita A incapacidade, devido ao genótipo de um indivíduo, de produzir anticorpos ou células T específicos.
imunoeletroforese Identificação de proteínas por separação eletroforética seguida de testagem sorológica.
imunofluorescência *Ver* técnica do anticorpo fluorescente.
imunógeno *Ver* antígeno.
imunoglobulina (Ig) Proteína (anticorpo) produzida em resposta a um antígeno e que pode reagir com este antígeno. *Ver também* globulina.
imunologia O estudo das defesas de um hospedeiro a um patógeno.
imunossupressão Inibição da resposta imune.
imunoterapia Utilizar o sistema imune para atacar células cancerosas, pela intensificação da resposta imune normal ou pela utilização de anticorpos específicos que carreiam toxinas. *Ver também* imunotoxina.
imunotoxina Agente imunoterapêutico que consiste em um elemento tóxico ligado a um anticorpo monoclonal.
incidência Fração de uma população que contrai uma doença durante um determinado período de tempo.
inclusão Material mantido dentro de uma célula, que consiste frequentemente em depósitos de reserva.
inclusão lipídica *Ver* inclusão.
índice de refração A velocidade relativa com que a luz atravessa uma substância.
indução Processo que ativa a transcrição de um gene.
indutor Estímulo químico ou ambiental que provoca a transcrição de genes específicos.
infecção O crescimento de microrganismos no corpo.
infecção adquirida em hospital *Ver* infecção associada aos cuidados da saúde.
infecção associada aos cuidados da saúde (HAI) Infecção que se desenvolve durante a estadia de um paciente em uma unidade de cuidados da saúde e que não estava presente no momento de sua admissão.
infecção crônica Doença que se desenvolve lentamente e pode persistir ou recorrer por longos períodos.
infecção focal Infecção sistêmica que se inicia como uma infecção local.
infecção inaparente *Ver* infecção subclínica.
infecção latente Condição na qual um patógeno permanece no hospedeiro por longos períodos sem produzir doença.
infecção leveduriforme Doença causada pelo crescimento de determinadas leveduras em um hospedeiro suscetível.
infecção local Infecção na qual os patógenos são limitados a uma pequena área do corpo.
infecção primária Uma infecção aguda que causa a doença inicial.
infecção secundária Infecção causada por um micróbio oportunista após uma infecção primária ter debilitado as defesas do hospedeiro.
infecção sistêmica (generalizada) Infecção disseminada por todo o organismo.
infecção subclínica Infecção que não causa uma doença perceptível; também chamada de infecção inaparente.
infecção viral persistente Processo de doença que ocorre gradualmente durante um longo período.
inflamação Resposta do hospedeiro ao dano tecidual, caracterizada por rubor, dor, calor e edema e, algumas vezes, perda de função.
inibição alostérica Processo pelo qual a atividade de uma enzima é modificada devido a uma ligação ao sítio alostérico.
inibição do produto final *Ver* inibição por retroalimentação.
inibição por contato A interrupção do movimento e da divisão das células animais como resultado do contato com outras células.
inibição por retroalimentação Inibição de uma enzima em uma determinada via pelo acúmulo do produto final da via; também chamada de inibição do produto final.
inibidor competitivo Substância química que compete com o substrato normal pelo sítio ativo de uma enzima. *Ver também* inibidor não competitivo.
inibidor não competitivo Substância química inibidora que não compete com o substrato pelo sítio ativo da enzima. *Ver também* inibição alostérica; inibidor competitivo.
inibidor não nucleosídeo Fármaco que se liga e inibe a ação da enzima transcriptase reversa do HIV.
inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa Fármaco antirretroviral que é um análogo de nucleosídeo.
iniciador de RNA Fita curta de RNA, utilizada na iniciação da síntese da fita atrasada de DNA e para iniciar a reação em cadeia da polimerase.
inóculo Micróbios introduzidos em um meio de cultura para iniciar o seu crescimento.
insaturado Ácido graxo que apresenta uma ou mais ligações duplas.
integrase Enzima produzida pelo HIV que permite a integração do DNA do HIV ao DNA da célula hospedeira.
interferon (IFN) Grupo específico de citocinas. Os IFNs alfa e beta são proteínas antivirais produzidas por determinadas células animais em resposta a uma infecção viral. O IFN-γ estimula a atividade dos macrófagos.
interleucina (IL) Substância química que provoca a proliferação de células T. *Ver também* citocina.
intoxicação Condição resultante da ingestão de uma toxina produzida por micróbios.
íntron Região em um gene eucariótico que não codifica uma proteína ou mRNA.
intubação O processo de inserção de um tubo no corpo; a intubação traqueal possibilita o acesso de ar aos pulmões.
intumescimento Condição que surge quando o lodo flutua, em vez de sedimentar, no tratamento secundário do esgoto.
invasina Proteína de superfície produzida por *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* que rearranja os filamentos de actina adjacentes no citoesqueleto de uma célula hospedeira.
iodóforo Complexo de iodo e um detergente.
íon Átomo ou grupo de átomos carregados negativa ou positivamente.
ionização A separação (dissociação) de uma molécula em íons.
isoenxerto Enxerto tecidual oriundo de uma fonte geneticamente idêntica (i.e., de um gêmeo idêntico).
isômero Uma ou duas moléculas que apresentam a mesma fórmula química, mas estruturas diferentes.
isômero D Arranjo de quatro átomos ou grupos diferentes ao redor de um átomo de carbono. *Ver* isômero L.
isômero L Arranjo de quatro átomos ou grupos diferentes ao redor de um átomo de carbono. *Ver* isômero D.
isótopo Forma de um elemento químico na qual o número de nêutrons no núcleo é diferente das outras formas daquele elemento.
isquemia Decréscimo localizado do fluxo sanguíneo.

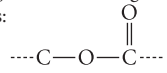
K

kelp Alga marrom multicelular.
koji Fermentação microbiana no arroz; geralmente *Aspergillus oryzae*; utilizado na produção de amilase.

L

lagoa de oxidação Método de tratamento secundário de esgoto pela atividade microbiana em lagoas de água rasa e parada.
lâmina Estrutura plana, semelhante a uma folha, de algas multicelulares.
larva Estágio sexualmente imaturo de um helminto ou artrópode.
lectina Proteína celular que se liga a carboidratos, não é um anticorpo.
lentes objetivas Em um microscópio óptico composto, as lentes mais próximas à amostra.
lentes oculares Em um microscópio óptico composto, as lentes mais próximas do observador; também chamadas de oculares.
leucocidinas Substâncias produzidas por algumas bactérias que podem destruir neutrófilos e macrófagos.
leucócito Célula branca do sangue.
leucócito polimorfonuclear (PMN) *Ver* neutrófilo.
leucotrieno Substância produzida por mastócitos e basófilos que aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos e auxilia na ligação dos fagócitos aos patógenos.
levedura Fungo unicelular, não filamentoso.
levedura de brotamento Após a mitose, uma célula de levedura se divide de forma assimétrica, produzindo uma pequena célula (broto) a partir da célula parental.
levedura de fissão Após a mitose, uma célula de levedura que se divide uniformemente, produzindo duas novas células.

ligação covalente Ligação química na qual os elétrons de um átomo são compartilhados com outro átomo.
ligação de hidrogênio Ligação entre um átomo de hidrogênio covalentemente ligado a um oxigênio ou nitrogênio e outro átomo de oxigênio ou nitrogênio covalentemente ligado.
ligação dissulfeto Ligação covalente que une dois átomos de enxofre.
ligação éster Ligação entre ácidos graxos e glicerol em fosfolipídeos bacterianos e eucarióticos:



ligação éter Ligação entre ácidos graxos e glicerol em fosfolipídeos de arqueias: -----C—O—C-----
ligação iônica Ligação química formada quando átomos ganham ou perdem elétrons de seus níveis de energia mais externos.
ligação peptídica Ligação que une o grupo amina de um aminoácido ao grupo carboxila de um segundo aminoácido com a perda de uma molécula de água.
ligação química Força atrativa entre átomos, formando uma molécula.
ligante *Ver* adesina.
linfangite Inflamação dos vasos linfáticos.
linfócito Leucócito envolvido nas respostas imunes específicas.
linhagem Células geneticamente diferentes dentro de um clone. *Ver* sorovar.
linhagem celular contínua Células animais que podem ser mantidas *in vitro* por um número indefinido de gerações.
linhagem celular diploide Células eucarióticas cultivadas *in vitro*.
linhagem celular primária Células teciduais humanas que crescem por apenas algumas gerações *in vitro*.
liofilização Congelar uma substância e sublimar o gelo em um vácuo; também chamada de congelamento-dessecação.
lipase Enzima que degrada triglicerídeos em seus componentes, glicerol e ácidos graxos.
lipídeo Molécula orgânica não solúvel em água, incluindo triglicerídeos, fosfolipídeos e esteróis.
lipídeo A Componente da membrana externa gram-negativa; endotoxina.
lipopolissacarídeo (LPS) Molécula que consiste em um lipídeo e um polissacarídeo, formando a membrana externa da parede celular gram-negativa.
líquen Relação mutualística entre um fungo e uma alga ou uma cianobactéria.
lise (1) Destruição de uma célula pela ruptura da membrana plasmática, resultando na perda de citoplasma. (2) Em uma doença, um período de declínio gradual.
lise osmótica Ruptura da membrana plasmática em decorrência da entrada de água no interior da célula.
lisogenia Estado no qual o DNA de um fago é incorporado à célula hospedeira sem lise.
lisossomo Organela contendo enzimas digestórias.
lisozima Enzima capaz de hidrolisar paredes celulares bacterianas.
litotrófico *Ver* autotrófico.
lodo Matéria sólida obtida do esgoto.
lofotríquio Ter dois ou mais flagelos em uma extremidade da célula.
luciferase Enzima que recebe elétrons das flavoproteínas e emite um fóton luminoso na bioluminescência.

M

macrófago Célula fagocítica; um monócito maduro. *Ver* macrófago fixo; macrófago errante livre.
macrófago ativado Macrófago que aumentou a sua capacidade fagocítica e outras funções após a exposição a mediadores liberados pelas células T em decorrência da estimulação por antígenos.
macrófago fixo Macrófago que está localizado em um determinado órgão ou tecido (p. ex., fígado, pulmões, baço ou linfonodos); também chamado de histiócito.
macrófago livre (errante) Macrófago que sai da corrente sanguínea e migra para um tecido infectado.
macrolídeo Antibiótico que inibe a síntese proteica; por exemplo, eritromicina.
macromolécula Grande molécula orgânica.
mácula Lesão cutânea plana e avermelhada.
maculopapular Erupção com máculas e pápulas.
magnetossomo Inclusão de óxido de ferro, produzida por algumas bactérias gram-negativas, que atua como um ímã.
maltagem A germinação de grãos ricos em amido, resultando na produção de glicose e maltose.
malte Grãos de cevada germinados contendo maltose, glicose e amilase.
maré vermelha Uma florescência de dinoflagelados planctônicos.
marginação O processo pelo qual os fagócitos se fixam ao revestimento dos vasos sanguíneos.
mastócito Tipo de célula encontrado ao longo do corpo que contém histamina e outras substâncias que estimulam a vasodilatação.
matriz Fluido mitocondrial.
medula O corpo de um líquen consistindo em algas (ou cianobactérias) e fungos.
meio complexo Meio de cultura em que a composição química exata não é conhecida.
meio de cultura Material nutriente preparado para o crescimento de microrganismos em laboratório.
meio de transporte Meio utilizado para manter os organismos vivos desde o momento da coleta das amostras até os ensaios em laboratório; geralmente utilizado para amostras clínicas.
meio diferencial Meio de cultura sólido que facilita a distinção de colônias do organismo desejado.
meio quimicamente definido Meio de cultura em que a composição química exata é conhecida.
meio redutor Meio de cultura contendo ingredientes que removem o oxigênio dissolvido do meio, permitindo o crescimento de anaeróbios.
meio seletivo Meio de cultura projetado para suprimir o crescimento de microrganismos indesejados e favorecer o crescimento daqueles de interesse.
meiose Processo de replicação de uma célula eucariótica que resulta em células com a metade do número de cromossomos da célula original.
membrana ondulante Flagelo altamente modificado de alguns protozoários.
membrana plasmática (citoplasmática) Membrana seletivamente permeável que envolve o citoplasma de uma célula; a camada externa das células animais, interna à parede celular em outros organismos.
membranas mucosas Membranas que revestem as aberturas corporais, incluindo o trato intestinal abertas ao exterior; também chamadas de mucosas.
meningite Inflamação das meninges, as três membranas que recobrem o cérebro e a medula espinal.
merozoíto Trofozoíto de *Plasmodium* encontrado em hemácias ou células hepáticas.
mesófilo Organismo que cresce em temperaturas entre cerca de 10 e 50°C; um micróbio que prefere temperaturas moderadas.
mesossomo Prega irregular na membrana plasmática de uma célula procariótica que consiste em um artefato da preparação para a microscopia.
metabolismo A soma de todas as reações químicas que ocorrem em uma célula viva.
metabólito primário Produto de uma população celular industrial gerado durante o período de rápido crescimento logarítmico. *Ver também* metabólito secundário.
metabólito secundário Produto de uma população celular industrial gerado após o microrganismo ter concluído a maior parte do seu período de crescimento rápido e se encontrar na fase estacionária do ciclo de crescimento. *Ver também* metabólito primário.
metabolômica O estudo das pequenas moléculas presentes dentro e ao redor das células em crescimento.
metacercária Estágio encistado de um fascíola em seu hospedeiro intermediário final.
metagenômica O estudo dos genomas de organismos ainda não cultivados por meio da coleta e do sequenciamento do DNA de amostras ambientais.
metano O hidrocarboneto CH_4, um gás inflamável formado pela decomposição microbiana da matéria orgânica; gás natural.
metilase Enzima que adiciona grupos metil ($-CH_3$) a uma molécula; a citosina metilada é protegida da digestão por enzimas de restrição.
método de discodifusão Teste de difusão em ágar para determinar a suscetibilidade microbiana a agentes quimioterápicos; também chamado de teste de Kirby-Bauer.
método de espalhamento em placa Método de contagem em placa na qual um inóculo é espalhado sobre a superfície de um meio de cultura sólido.
método de incorporação em placa Método de inoculação em meio nutriente sólido que consiste em homogeneizar bactérias em um meio derretido, o qual, por sua vez, é vertido em uma placa de Petri para solidificar.

método do esgotamento em placa Método de isolamento de uma cultura pelo estriamento dos microrganismos sobre a superfície de um meio de cultura sólido.
método do número mais provável (MNP) Determinação estatística do número de coliformes por 100 mL de água ou 100 g de alimento.
métodos rápidos de identificação Ferramentas de identificação bacteriana que realizam diversos testes bioquímicos simultaneamente.
micélio Massa de filamentos longos de células que se ramificam e se entrelaçam, geralmente encontrada em bolores.
micologia O estudo científico dos fungos.
micorriza Fungo crescendo em simbiose com raízes de plantas.
micose Infecção fúngica.
micose cutânea Infecção fúngica da epiderme, unhas ou pelos.
micose sistêmica Infecção fúngica em tecidos profundos.
micose subcutânea Infecção fúngica do tecido abaixo da pele.
micose superficial Infecção fúngica localizada nas células epidérmicas superficiais e ao longo dos pelos.
micotoxina Toxina produzida por um fungo.
micro-onda Radiação eletromagnética com comprimento de onda entre 10^{-1} e 10^{-3} m.
microaerófilo Organismo que apresenta um melhor crescimento em ambientes que possuem uma concentração de oxigênio molecular (O_2) menor do que aquela normalmente encontrada no ar.
microarranjo Sondas de DNA ligadas a uma superfície de vidro, utilizadas na identificação de sequências nucleotídicas em uma amostra de DNA.
microbiologia aquática O estudo dos microrganismos e suas atividades em águas naturais.
microbiota normal Os microrganismos que colonizam um hospedeiro sem causar doença; também chamada de flora normal.
microbiota transiente Os microrganismos que se encontram presentes em um animal por um curto período de tempo sem causar doença.
micrômetro (μm) Unidade de medida igual a 10^{-6} m.
microrganismo Organismo vivo muito pequeno para ser visualizado a olho nu; inclui bactérias, fungos, protozoários e algas microscópicas; também inclui os vírus.
microRNA (miRNA) Pequeno RNA de fita simples que impede a tradução de um mRNA complementar.
microscopia confocal Microscópio óptico que utiliza corantes fluorescentes e *laser* para produzir imagens bi e tridimensionais.
microscopia de força atômica *Ver* microscopia de varredura por sonda.
microscopia de tunelamento (microscopia de varredura por tunelamento) *Ver* microscopia de varredura por sonda.
microscopia de varredura por sonda Técnica microscópica utilizada para a obtenção de imagens das formas moleculares, para a caracterização de propriedades químicas e para determinar variações de temperatura em uma amostra.
microscópio acústico de varredura (MAV) Microscópio que utiliza ondas de ultrassom de alta frequência para penetrar superfícies.
microscópio de campo claro Microscópio que utiliza luz visível para iluminação; as amostras são visualizadas contra um fundo branco.
microscópio de campo escuro Microscópio que possui um dispositivo que dispersa a luz do iluminador, de forma que a amostra aparece clara contra um fundo escuro.
microscópio de contraste de fase Microscópio óptico composto que permite a visualização de estruturas no interior das células pelo uso de um condensador especial.
microscópio de contraste de interferência diferencial (CID) Instrumento que fornece uma imagem ampliada e tridimensional.
microscópio de dois fótons Microscópio óptico que utiliza corantes fluorescentes e luz de comprimento de onda longo.
microscópio de fluorescência Microscópio que utiliza uma fonte de luz ultravioleta para iluminar amostras que fluorescem.
microscópio eletrônico de transmissão (MET) Microscópio eletrônico que apresenta alto poder de ampliação (10.000 a 100.000 ×) de secções finas de uma amostra.
microscópio eletrônico de varredura (MEV) Microscópio eletrônico que produz imagens tridimensionais da amostra ampliada 1.000–10.000×.
microscópio eletrônico Microscópio que utiliza elétrons, em vez de luz, para produzir uma imagem.
microscópio óptico composto (MO) Instrumento com dois conjuntos de lentes que utiliza a luz visível como fonte de iluminação.
microtúbulo Tubo oco feito da proteína tubulina; a unidade estrutural do flagelo e dos centríolos eucarióticos.
miracídio A larva ciliada livrenatante de um verme que eclode de um ovo.
mitocôndria Organela que contém enzimas do ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons.
mitose Processo de replicação de uma célula eucariótica no qual os cromossomos são duplicados; geralmente seguida da divisão do citoplasma da célula.
mitossoma Organela eucariótica derivada de uma mitocôndria degenerada, encontrada em *Trichomonas* e *Giardia*.
MMWR publicação do CDC contendo dados sobre doenças notificáveis e tópicos de interesse especial.
modelo do mosaico fluido Forma de se descrever o arranjo dinâmico dos fosfolipídeos e das proteínas que constituem a membrana plasmática.
mol Quantidade de uma substância química igual aos pesos atômicos de todos os átomos em uma molécula desta substância.
molécula Combinação de átomos formando um composto químico específico.
molécula polar Molécula que tem uma distribuição desigual de cargas.
monócito Leucócito precursor de um macrófago.
monoico Apresenta ambas as capacidades reprodutivas, masculina e feminina.
monômero Molécula pequena que se combina coletivamente para formar polímeros.
monomórfico Que tem uma única forma; a maioria das bactérias sempre se apresenta com uma forma geneticamente determinada. *Ver também* pleomórfico
monossacarídeo Açúcar simples que consiste em 3 a 7 átomos de carbono.
monotríquio Que tem um único flagelo.
morbidade (1) Incidência de uma doença específica. (2) A condição de se estar doente.
mordente Substância adicionada a uma solução de coloração que aumenta a intensidade da coloração.
mortalidade Número de mortes em decorrência de uma doença de notificação obrigatória específica.
motilidade A capacidade de um organismo de locomover-se por si próprio.
mudança de classe Capacidade de uma célula B de produzir uma classe diferente de anticorpo contra um antígeno.
mutação Qualquer alteração na sequência de bases nitrogenadas do DNA.
mutação de fase de leitura Mutação causada pela adição ou deleção de uma ou mais bases no DNA.
mutação de troca de sentido (*missense*) Mutação que resulta na substituição de um aminoácido em uma proteína.
mutação espontânea Mutação que ocorre sem um mutágeno.
mutação pontual *Ver* substituição de base.
mutação sem sentido Substituição de base no DNA, que resulta em um códon sem sentido.
mutagênese sítio-dirigida Técnicas utilizadas para se modificar um gene em um local específico, a fim de produzir o polipeptídeo desejado.
mutágeno Agente no meio ambiente que desencadeia mutações.
mutualismo Tipo de simbiose em que ambos os organismos ou populações são beneficiados.

N

NAD^+ Coenzima que atua na remoção e na transferência de íons hidrogênio (H^+) e elétrons de moléculas de substrato.
$NADP^+$ Coenzima similar ao NAD^+.
nanobactérias Bactérias hipotéticas com um limite inferior de diâmetro (cerca de 200 nm) bem abaixo do geralmente aceito para as bactérias.
nanômetro (nm) Unidade de medida igual a 10^{-9} m, 10^{-3} μm.
nanotecnologia Geração de produtos de tamanhos moleculares ou atômicos.
necrose Morte tecidual.
neurotoxina Exotoxina que interfere na condução do impulso nervoso normal.
neutralização Reação antígeno-anticorpo que inativa uma exotoxina bacteriana ou vírus.
neutrófilo Granulócito altamente fagocítico; também chamado de leucócito polimorfonuclear (PMN) ou polimorfo.
nêutron Partícula não carregada no núcleo de um átomo.
nitrificação A oxidação do nitrogênio em amônia, produzindo nitrato.

nitrosamina Agente carcinogênico formado pela combinação de nitrito e aminoácidos.
nível de biossegurança (BSL) Orientações de segurança para se trabalhar com microrganismos vivos em um laboratório, existem quatro níveis, denominados BSL-1 a BSL-4.
nível de energia Energia potencial de um elétron em um átomo. *Ver também* camada eletrônica.
nódulo radicular Crescimento semelhante a um tumor encontrado nas raízes de determinadas plantas que contém bactérias simbióticas fixadoras de nitrogênio.
nomenclatura binomial O sistema que confere dois nomes (gênero e epíteto específico) para cada organismo; também chamada de nomenclatura científica.
nomenclatura científica *Ver* nomenclatura binomial.
núcleo (1) A parte de um átomo que consiste em prótons e nêutrons. (2) A parte de uma célula eucariótica que contém o material genético.
nucleoide Região em uma célula bacteriana que contém o cromossomo.
nucléolo Região do núcleo eucariótico onde o rRNA é sintetizado.
nucleosídeo Composto que consiste em uma base purina ou pirimidina e um açúcar-pentose.
nucleotídeo Composto que consiste em uma base purina ou pirimidina, um açúcar de cinco carbonos e um fosfato.
número atômico O número de prótons no núcleo de um átomo.
número de *turnover* O número de moléculas de substrato convertidas em produto, por molécula enzimática, por segundo.

O

oligossacarídeo Carboidrato constituído por 2 a aproximadamente 20 monossacarídeos.
oncogene Gene que pode induzir uma transformação maligna.
oocisto Zigoto encistado de um protozoário apicomplexo que se divide, formando o próximo estágio infeccioso.
Opa Proteína da membrana externa bacteriana; células que possuem Opa produzem colônias opacas.
operador Região do DNA adjacente aos genes estruturais que controla a transcrição destes.
óperon Os sítios do operador e do promotor e os genes estruturais que eles controlam.
opsonização A intensificação da fagocitose pelo revestimento dos microrganismos com determinadas proteínas séricas (opsoninas); também chamada de aderência imune.
ordem Classificação taxonômica entre classe e família.
organela Estrutura envolta por membrana, localizada no interior das células eucarióticas.
organismo indicador Microrganismo, como um coliforme, cuja presença indica condições como contaminação fecal de alimentos ou da água.
organotrófico *Ver* heterotrófico.
osmose Movimento líquido das moléculas de solvente através de uma membrana seletivamente permeável de uma área de baixa concentração de soluto para uma área de alta concentração de soluto.
oxidação Remoção de elétrons de uma molécula.
oxidação-redução Reação acoplada na qual uma substância é oxidada e outra é reduzida; também chamada de reação redox.
oxigênico Que produz oxigênio, como na fotossíntese das plantas e das cianobactérias.
oxigênio singlete Oxigênio molecular altamente reativo (O_2^-).
ozônio O_3.

P

PAMP (padrões moleculares associados a patógenos) Moléculas presentes em patógenos e que não são próprias.
pápula Elevação pequena e sólida da pele.
paralisia flácida Perda dos movimentos musculares, perda do tônus muscular.
parasitismo Relação simbiótica na qual um organismo (o parasito) explora outro (o hospedeiro) sem oferecer qualquer benefício em troca.
parasito Organismo que obtém nutrientes de um hospedeiro vivo.
parasitologia O estudo científico de protozoários e vermes parasitos.
parede celular A cobertura externa da maioria das células de bactérias, fungos, algas e plantas; em bactérias é constituída de peptideoglicano.
pares de bases O arranjo das bases nitrogenadas nos ácidos nucleicos com base na ligação de hidrogênio; no DNA, os pares de base são A-T e G-C; no RNA, os pares de bases são A-U e G-C.
pasteurização Processo de aquecimento moderado para a eliminação de microrganismos ou patógenos específicos responsáveis pela deterioração.
pasteurização de alta temperatura e curto tempo (HTST) Pasteurização a 72°C por 15 segundos.
patogênese A forma pela qual uma doença se desenvolve.
patogenicidade A capacidade de um microrganismo de causar doença superando as defesas do hospedeiro.
patógeno Organismo causador de doença.
patógeno oportunista Microrganismo que normalmente não causa doença, mas que pode se tornar patogênico sob determinadas circunstâncias.
patologia O estudo científico de uma doença.
película (1) A cobertura flexível de alguns protozoários. (2) A espuma na superfície de um meio líquido.
penicilinas Grupo de antibióticos produzido pelo *Penicillium* (penicilinas naturais) ou pela adição de cadeias laterais ao anel β-lactâmico (penicilinas semissintéticas).
peptídeo antimicrobiano (AMP) Antibiótico que é bactericida e tem um amplo espectro de atividade; *ver* bacteriocina.
peptideoglicano Molécula estrutural das paredes celulares bacterianas que consiste em moléculas de N-acetilglicosamina, ácido N-acetilmurâmico, cadeia lateral tetrapeptídica e cadeia peptídica lateral.
perforina Proteína que faz poros na membrana de uma célula-alvo, liberada por linfócitos T citotóxicos.
pericardite Inflamação do pericárdio, o saco que envolve o coração.
período de convalescença Período de recuperação, quando o organismo retorna ao seu estado anterior à doença.
período de eclipse O período durante a multiplicação viral em que não estão presentes vírions completos, infecciosos.
período de incubação O intervalo de tempo entre a infecção real e o aparecimento dos primeiros sinais ou sintomas da doença.
período prodrômico O tempo após o período de incubação quando os primeiros sintomas da doença aparecem.
periplasma Região da parede celular gram-negativa entre a membrana externa e a membrana citoplasmática.
peritríquio Possuir flagelos distribuídos por toda a célula.
permeabilidade seletiva Propriedade da membrana plasmática de permitir a passagem de determinadas moléculas e íons, ao passo que restringe outras moléculas.
peroxidase Enzima que destrói o peróxido de hidrogênio: $H_2O_2 + 2\ H^+ = 2\ H_2O$
peroxigênio Classe de desinfetantes esterilizantes que agem por oxidação.
peroxissomo Organela que oxida aminoácidos, ácidos graxos e álcool.
peso atômico O número total de prótons e nêutrons no núcleo de um átomo.
peso molecular A soma dos pesos atômicos de todos os átomos que compõem uma molécula.
pH Símbolo para a concentração de íons hidrogênio (H^+); medida da acidez ou alcalinidade relativa de uma solução.
pilus Apêndice de uma célula bacteriana utilizado para conjugação e motilidade deslizante.
pinocitose Englobamento de moléculas através de invaginações da membrana plasmática, em eucariotos.
piocianina Pigmento azul-esverdeado produzido por *Pseudomonas aeruginosa*.
pirimidinas Classe de bases de ácidos nucleicos que inclui uracila, timina e citosina.
placa Zona clara em uma monocamada bacteriana resultante da lise por fagos. *Ver também* placa dentária.
placa dentária Uma combinação de células bacterianas, dextrana e detritos que se aderem ao dente.
placas de Peyer Órgãos linfoides na parede intestinal.
placas réplicas Método de inoculação de vários meios mínimos de cultura sólidos, a partir de uma placa original, a fim de produzir o mesmo padrão de colônias em cada placa.
plâncton Organismos aquáticos de livre flutuação.

Plantae Reino composto de eucariotos multicelulares com paredes celulares de celulose.
plasma (1) A porção líquida do sangue na qual os elementos formados estão suspensos. (2) Gases excitados utilizados para a esterilização.
plasmídeo conjugativo Plasmídeo procariótico que carreia genes que codificam para o *pilus* sexual e para a transferência do plasmídeo para outra célula.
plasmídeo de dissimilação Plasmídeo contendo genes que codificam a produção de enzimas que desencadeiam o catabolismo de determinados açúcares e hidrocarbonetos incomuns.
plasmídeo Pequena molécula de DNA circular que se replica independentemente do cromossomo.
plasmídeo T Plasmídeo de *Agrobacterium* que carreia genes que induzem tumores em plantas.
plasmídeo Ti Um plasmídeo indutor de tumor que pode ser incorporado ao cromossomo de uma planta hospedeira; encontrado em *Agrobacterium*.
plasmócito Célula formada pela diferenciação de células B ativadas; os plasmócitos produzem anticorpos específicos.
plasmódio (*Plasmodium*) (1) Massa multinucleada de protoplasma, como em micetozoários plasmodiais. (2) Quando escrito como gênero, refere-se ao agente causador da malária.
plasmogamia Fusão do citoplasma de duas células; ocorre no estágio sexuado do ciclo de vida fúngico.
plasmólise Perda de água por uma célula em um meio hipertônico.
pleomórfico Que apresenta muitas formas, característico de determinadas bactérias.
pluripotente Célula que pode se diferenciar em muitos tipos diferentes de células teciduais.
pneumonia Inflamação dos pulmões.
polímero Molécula que consiste em uma sequência de moléculas similares, ou monômeros.
polipeptídeo (1) Uma cadeia de aminoácidos. (2) Um grupo de antibióticos.
polissacarídeo Um carboidrato que consiste em 8 ou mais monossacarídeos unidos por síntese por desidratação.
ponto de morte térmica (PMT) Temperatura necessária para destruir todas as bactérias em uma cultura líquida em 10 minutos.
porinas Tipo de proteína na membrana externa das paredes celulares gram-negativas que permite a passagem de moléculas pequenas.
poro anal Sítio em determinados protozoários para a eliminação de resíduos.
poro nuclear Abertura no envelope nuclear pela qual os materiais entram e saem do núcleo.
porta de entrada Via pela qual um patógeno ganha acesso ao organismo.
porta de saída Via pela qual um patógeno deixa o organismo.
postulados de Koch Critérios utilizados para determinar o agente causador de doenças infecciosas.
prebióticos Substâncias químicas que promovem o crescimento de bactérias benéficas no organismo.
pressão osmótica Força com que um solvente se move de uma solução de baixa concentração de soluto para uma solução de alta concentração de soluto.
prevalência A fração de uma população que possui uma doença específica, em um determinado período de tempo.
príon Agente infeccioso que consiste em uma proteína autorreplicativa, que não tem ácidos nucleicos detectáveis.
probióticos Micróbios inoculados em um hospedeiro que ocupam um nicho e previnem o crescimento de patógenos.
procarioto Célula cujo material genético não está envolto por um envelope nuclear.
produção em lote Processo industrial no qual células são cultivadas por um período de tempo após o qual o produto é coletado.
produtor primário Organismo autotrófico, quimiotrófico ou fototrófico que converte o dióxido de carbono em compostos orgânicos.
produtos para xenotransplantes Enxerto tecidual oriundo de outra espécie; também chamado de xenoenxerto.
prófago DNA fágico inserido no DNA da célula hospedeira.
profilático Qualquer coisa utilizada na prevenção de uma doença.
proglótide Segmento corporal de uma tênia contendo tanto órgãos masculinos quanto femininos.
projeto microbioma humano Projeto para a caracterização das comunidades microbianas encontradas no corpo humano.
promotor Sítio de iniciação da transcrição do RNA, em uma fita de DNA, pela RNA-polimerase.
próprio Tecido do hospedeiro.
prostaglandina Substância semelhante a um hormônio que é liberada por células danificadas; intensifica a inflamação.
prosteca Pedúnculo ou broto protuberante em uma célula procariótica.
protease Enzima que digere proteínas (enzimas proteolíticas).
proteína Molécula grande contendo carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio (e enxofre); algumas proteínas possuem uma estrutura helicoidal e outras são folhas pregueadas.
proteína antiviral (AVP) Proteína produzida em resposta ao interferon que bloqueia a multiplicação viral.
proteína M Proteína termorresistente e acidorresistente da parede celular e fibrilas estreptocócicas.
proteína transportadora Proteína carreadora localizada na membrana plasmática.
proteína-cinase Enzima que ativa outra proteína pela adição de um P derivado do ATP.
proteínas de fase aguda Proteínas séricas cujas concentrações se alteram em pelo menos 25% durante a inflamação.
proteobactérias Bactérias gram-negativas, quimio-heterotróficas, que possuem uma sequência de rRNA característica.
proteômica A ciência que determina todas as proteínas expressas em uma célula.
protista Termo utilizado para eucariotos unicelulares e multicelulares simples; geralmente protozoários e algas.
próton Partícula positivamente carregada no núcleo de um átomo.
protoplasto Bactéria gram-positiva ou célula vegetal tratada para a remoção da parede celular.
protozoário Organismos eucarióticos unicelulares; geralmente quimio-heterotróficos.
provírus DNA viral que está integrado ao DNA da célula hospedeira.
pseudo-hifa Uma cadeia curta de células fúngicas que resulta da ausência de separação das células-filhas após o brotamento.
pseudópode Extensão de uma célula eucariótica que auxilia na locomoção e na alimentação.
psicrófilo Organismo que cresce melhor em temperaturas de cerca de 15°C e não cresce em temperaturas acima de 20°C; um micróbio que prefere temperaturas frias.
psicrotrófico Organismo capaz de crescer em temperaturas entre 0 e 30°C.
purinas Classe de bases de ácidos nucleicos que inclui adenina e guanina.
pus Acúmulo de fagócitos mortos, células bacterianas mortas e fluidos.
pústula Pequena elevação da pele preenchida por pus.

Q

queratina Proteína encontrada na epiderme, nos pelos e nas unhas.
química A ciência das interações entre átomos e moléculas.
quimio-heterotrófico Organismo que utiliza moléculas orgânicas como fonte de carbono e energia.
quimioautotrófico Organismo que utiliza uma substância química inorgânica como fonte de energia e o CO_2 como fonte de carbono.
quimiocina Citocina que induz, por quimiotaxia, a migração de leucócitos para áreas infectadas.
quimiosmose Mecanismo que utiliza um gradiente de prótons através de uma membrana citoplasmática para gerar ATP.
quimiotaxia Movimento em resposta à presença de uma substância química.
quimioterapia Tratamento de uma doença com substâncias químicas.
quimiotrófico Organismo que utiliza reações de oxidação-redução como fonte primária de energia.
quinina Substância liberada de células teciduais que causa vasodilatação.
***quorum sensing* (sensor de *quorum*)** A capacidade das bactérias de se comunicarem e coordenarem um comportamento por meio de moléculas sinalizadoras.

R

R Utilizado para representar grupos não funcionais de uma molécula. *Ver também* fator de resistência.
radiação ionizante Radiação de alta energia que possui um comprimento de onda inferior a 1nm; os raios X e gama são exemplos.
radiação não ionizante Radiação de comprimento de onda curto que não causa ionização; a radiação ultravioleta (UV) é um exemplo.

radical hidroxil Forma tóxica do oxigênio (OH•), formada no citoplasma pela ação da radiação ionizante e pela respiração aeróbia.
radical livre Composto com um elétron não pareado. *Ver* superóxido.
radical superóxido Ânion tóxico (O_2^-) com um elétron não pareado.
RE liso Retículo endoplasmático sem ribossomos.
RE rugoso Retículo endoplasmático com ribossomos em sua superfície.
reação de Arthus Inflamação e necrose no sítio de inoculação de um soro exógeno, devido à formação de imunocomplexo.
reação de condensação Reação química na qual uma molécula de água é liberada; também chamada de síntese por desidratação.
reação de decomposição Reação química na qual ligações químicas são quebradas, gerando porções menores de uma molécula maior.
reação de precipitação Reação entre antígenos solúveis e anticorpos multivalentes, formando agregados visíveis.
reação de síntese Reação química em que dois ou mais átomos se combinam, formando uma nova molécula maior.
reação de troca Reação química que apresenta componentes de síntese e de decomposição.
reação dependente de luz (clara) Processo pelo qual energia luminosa é utilizada na conversão de ADP e fosfato em ATP. *Ver também* fotofosforilação.
reação em cadeia da polimerase (PCR) Técnica que utiliza a enzima DNA-polimerase para a produção de múltiplas cópias de um molde de DNA *in vitro*. *Ver também* cDNA.
reação endergônica Reação química que requer energia.
reação exergônica Reação química que libera energia.
reação química O processo de geração ou quebra de ligações entre átomos.
reação redox *Ver* oxidação-redução.
reação reversível Reação química na qual os produtos finais podem prontamente reverter às moléculas originais.
reações independentes de luz (escuras) Processos pelos quais elétrons e energia do ATP são utilizados na redução do CO_2 em açúcar. *Ver também* ciclo de Calvin-Benson.
RecA Catalisa a ligação das fitas de DNA, facilitando a recombinação do DNA.
receptor Molécula de ligação para um patógeno na célula hospedeira.
recombinação genética O processo de junção de fragmentos de DNA de fontes diferentes.
rédia Estágio larval de um trematódeo que se reproduz assexuadamente, produzindo cercárias.
redução Adição de elétrons a uma molécula.
reino Classificação taxonômica entre domínio e filo.
rejeição hiperaguda Rejeição muito rápida de um tecido transplantado, geralmente observada no caso de tecidos oriundos de fontes não humanas.
relógio molecular Linha do tempo evolutiva com base nas sequências nucleotídicas contidas nos organismos.
renina Enzima que forma coalhos como parte de qualquer produto oriundo da fermentação de laticínios; originalmente obtida do estômago de bezerros, hoje é produzida por bolores e bactérias.
reparo por excisão de nucleotídeos Reparo do DNA envolvendo a remoção de nucleotídeos defectivos e a substituição por outros funcionais.
repetições curtas em *tandem* (STRs) Sequências repetitivas de 2 a 5 nucleotídeos.
replicação semiconservativa Processo de replicação do DNA no qual cada molécula de DNA de dupla-fita contém uma fita original e uma fita recém-sintetizada.
repressão catabólica Inibição do metabolismo de fontes alternativas de carbono pela glicose.
repressão Processo pelo qual uma proteína repressora pode interromper a síntese de uma proteína.
repressor Proteína que se liga ao sítio operador, impedindo a transcrição.
reservatório da infecção Fonte contínua de infecção.
resistência Capacidade de prevenir doenças por meio das imunidades inata e adaptativa.
resolução Capacidade de distinguir detalhes delicados por meio de um instrumento de ampliação; também chamado de poder de resolução.
respiração Série de reações redox em uma membrana que gera ATP; o aceptor final de elétrons geralmente é uma molécula inorgânica.
respiração aeróbia Respiração na qual o aceptor final de elétrons na cadeia de transporte de elétrons é o oxigênio molecular (O_2).
respiração anaeróbia Respiração na qual o aceptor final de elétrons na cadeia de transporte de elétrons é uma molécula inorgânica diferente do oxigênio molecular (O_2); por exemplo, um íon nitrato ou CO_2.
respiração celular *Ver* respiração.
resposta anamnéstica *Ver* resposta de memória.
resposta de memória Um rápido aumento no título de anticorpos seguido da exposição a um antígeno, após a resposta primária àquele antígeno; também chamada de resposta anamnéstica ou secundária.
resposta primária Produção de anticorpos em resposta ao primeiro contato com um antígeno. *Ver também* resposta de memória.
resposta secundária *Ver* resposta de memória.
retículo endoplasmático (RE) Rede membranosa em células eucarióticas que conecta a membrana plasmática à membrana nuclear.
retorta Dispositivo para a esterilização comercial de alimentos enlatados que utiliza vapor sob pressão; funciona pelo mesmo princípio de uma autoclave, mas é um dispositivo muito maior.
RFLP Polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição fragmentos resultantes da digestão de um DNA com enzimas de restrição.
ribose Açúcar de cinco carbonos que faz parte de moléculas ribonucleotídicas e RNA.
ribossomo O sítio de síntese proteica em uma célula, composto de RNA e proteína.
ribotipagem Classificação ou identificação de bactérias com base nos genes do rRNA.
ribozima Enzima que consiste em RNA e atua especificamente em fitas de RNA para remoção dos íntrons e junção dos éxons remanescentes.
risco relativo Comparação do risco de uma doença em dois grupos.
rizina Hifa semelhante a uma raiz que ancora um fungo a uma superfície.
RNA de transferência (tRNA) Tipo de molécula de RNA que carreia os aminoácidos aos sítios ribossomais onde estes serão incorporados em proteínas.
RNA mensageiro (mRNA) Tipo de molécula de RNA que direciona a incorporação de aminoácidos em proteínas.
RNA ribossomal (rRNA) Tipo de molécula de RNA que forma os ribossomos.
RNAi RNA de interferência; interrompe a expressão gênica na transcrição, utilizando um RNA interferente curto para produzir uma dupla-fita de RNA.

S

S (unidade de Svedberg) Indica a taxa de sedimentação relativa durante ultracentrifugações em alta velocidade.
sal Substância que se dissolve em água, formando cátions e ânions, sendo que nenhum deles é H^+ ou OH^-.
sanitização Remoção de micróbios de utensílios de cozinha e de áreas de manipulação de alimentos.
saprófita Organismo que obtém nutrientes da matéria orgânica morta.
sarcina (1) Grupo de 8 bactérias que permanecem unidas sob a forma de um cubo após a sua divisão. (2) Quando escrito como gênero, refere-se a cocos anaeróbios gram-positivos.
saturação (1) Condição na qual o sítio ativo de uma enzima é ocupado pelo substrato ou produto durante todo o tempo. (2) Em um ácido graxo, significa ausência de ligações duplas.
saxitoxina Neurotoxina produzida por alguns dinoflagelados.
seleção artificial A escolha de um organismo para crescimento a partir de uma população devido às suas características desejáveis.
seleção clonal Desenvolvimento de clones de células B e T contra um antígeno específico.
seleção natural Processo pelo qual organismos com determinadas características hereditárias são mais propensos a sobreviver e se reproduzir do que organismos com apresentam outras características.
seleção negativa (indireta) Processo de identificação de mutações pela seleção de células que não crescem utilizando o método de placa réplica.
seleção positiva (direta) Procedimento de seleção de células mutantes por meio de seu crescimento.
seleção tímica A eliminação de células T que não reconhecem antígenos próprios (complexo principal de histocompatibilidade).
sensibilidade Porcentagem de amostras positivas detectadas corretamente por um teste diagnóstico.
sepse gram-negativa Choque séptico causado por endotoxinas gram-negativas.
sepse gram-positiva Choque séptico causado por bactérias gram-positivas.

sepse Presença de uma toxina ou organismo patogênico no sangue e no tecido.
septicemia A proliferação de patógenos no sangue, acompanhada de febre; muitas vezes causa danos aos órgãos.
septo Parede transversal em uma hifa fúngica.
sequência de inserção (SI) O tipo mais simples de transposon.
Sequenciamento de DNA Processo pelo qual a sequência nucleotídica do DNA é determinada.
Sequenciamento de RNA ribossomal (rRNA) Determinação da ordem das bases nucleotídicas em um rRNA.
sequenciamento *shotgun* Técnica para determinação da sequência nucleotídica do genoma de um organismo.
sideróforo Proteínas bacterianas ligadoras de ferro.
silenciamento gênico Mecanismo que inibe a expressão gênica. *Ver* RNAi.
simbiose A convivência de dois organismos ou populações diferentes.
sinal Alteração devido a uma doença que a pessoa consegue observar e mensurar.
sincício Célula gigante multinucleada resultante de determinadas infecções virais.
síndrome Grupo específico de sinais ou sintomas que acompanham uma doença.
sinergismo O princípio de que a eficácia de dois fármacos utilizados simultaneamente é maior do que durante o uso individual de cada um deles.
síntese por desidratação *Ver* reação de condensação.
sintoma Alteração em uma função corporal que é sentida por um paciente como resultado de uma doença.
siRNA Pequeno RNA de interferência; um intermediário no processo do RNAi, no qual a longa molécula de RNA de dupla-fita foi clivada em uma molécula de RNA de dupla-fita menor (~21 nucleotídeos).
sistema de grupo sanguíneo ABO A classificação das hemácias com base na presença ou ausência dos antígenos carboidratos A e B.
sistema de iodo ativado Processo utilizado no tratamento de esgoto secundário, no qual lotes de esgoto são mantidos em tanques altamente aerados; para assegurar a presença de micróbios eficientes na degradação do esgoto, cada lote é inoculado com porções de lodo provenientes de um lote refinado.
sistema fagocítico mononuclear Sistema de macrófagos fixos localizados no baço, no fígado, nos linfonodos e na medula óssea vermelha.
sistema nervoso central (SNC) O cérebro e a medula espinal. *Ver também* sistema nervoso periférico.
sistema nervoso periférico (SNP) Os nervos que conectam as partes periféricas do corpo ao sistema nervoso central.
sistema reticuloendotelial *Ver* sistema fagocítico mononuclear.
sistemática A ciência que organiza os grupos de organismos em uma hierarquia.
sítio (tecido) privilegiado Área do corpo (ou um tecido) que não induz uma resposta imune.
sítio alostérico Sítio de uma enzima ao qual um inibidor não competitivo se liga.
sítio ativo Região de uma enzima que interage com o substrato.
sítio de ligação ao antígeno Sítio em um anticorpo que se liga a um determinante antigênico.
SNP Polimorfismo de nucleotídeo único. Variação em um único par de bases nos genomas de uma população, encontrada em pelo menos 1% da população.
snRNP Pequena ribonucleoproteína nuclear. Pequeno transcrito de RNA associado a proteína que se associa ao pré-mRNA para a remoção dos íntrons e junção dos éxons.
solução hipertônica Solução que apresenta uma concentração maior de solutos do que uma solução isotônica.
solução hipotônica Solução que apresenta uma concentração menor de solutos do que uma solução isotônica.
solução isotônica Solução na qual, após a imersão de uma célula, a pressão osmótica é igual através das membranas celulares.
soluto Substância dissolvida em outra substância.
solvente Meio de dissolução.
sonda de DNA Fita simples, curta e marcada de DNA ou RNA utilizada para detectar a sua fita complementar em uma amostra de DNA.
soro A porção líquida do leite que se separa do coalho.
soro O líquido que permanece após a coagulação do plasma sanguíneo; contém anticorpos (imunoglobulinas).
soroconversão Uma alteração na resposta de um indivíduo a um antígeno em um teste sorológico.
sorologia O ramo da imunologia que estuda o soro sanguíneo e as reações antígeno-anticorpo *in vitro*.
sorotipo *Ver* sorovar.
sorovar Variação dentro de uma espécie; também chamado de sorotipo.
Southern blotting Técnica que utiliza sondas de DNA para detectar a presença de um DNA específico em fragmentos de restrição separados por eletroforese.
substância polimérica extracelular (SPE) Glicocálice que permite que as bactérias se fixem a várias superfícies.
substituição de base A substituição de uma única base no DNA por outra base, causando uma mutação; também chamada de mutação pontual.
substrato Qualquer composto com o qual uma enzima reage.
superantígeno Antígeno que ativa muitas células T diferentes, estimulando, assim, uma resposta imune intensa.
superbactéria Bactéria resistente a uma grande quantidade de antibióticos.
superinfecção O crescimento de um patógeno que desenvolveu resistência a um antimicrobiano em uso; o crescimento de um patógeno oportunista.
superóxido dismutase (SOD) Enzima que destrói o superóxido:
suscetibilidade A ausência de resistência a uma doença.

T

talo A estrutura vegetativa ou corpo completo de um fungo, líquen ou alga.
tampão Substância que tende a estabilizar o pH de uma solução.
taquizoíto Forma de trofozoíto de crescimento rápido de um protozoário.
taxa de morbidade Número de pessoas afetadas por uma doença em um determinado período de tempo em relação à população total.
taxa de mortalidade Número de mortes em decorrência de uma doença em um determinado período de tempo em relação à população total.
taxa de mutação A probabilidade de um gene sofrer mutação cada vez que a célula se divide.
taxa Subdivisões utilizadas para classificar os organismos, por exemplo, domínio, reino, filo.
taxia Movimento em resposta a um estímulo ambiental.
taxonomia A ciência da classificação dos organismos.
TCRs (receptores de células T) Moléculas nas células T que reconhecem antígenos.
técnica de anticorpo fluorescente (FA) Ferramenta diagnóstica que utiliza anticorpos marcados com fluorocromos que são visualizados em um microscópio de fluorescência; também chamada de imunofluorescência.
técnicas assépticas Técnicas laboratoriais utilizadas para minimizar a contaminação.
Tecnologia do DNA recombinante (rDNA) Produção e manipulação de material genético *in vitro*; também chamada de engenharia genética.
teleomorfo O estágio sexuado no ciclo de vida de um fungo; também se refere a um fungo que produz esporos sexuados e assexuados.
telômero Regiões não codificantes de DNA, localizadas nas extremidades dos cromossomos eucarióticos.
temperatura máxima de crescimento A maior temperatura na qual uma espécie consegue crescer.
temperatura mínima de crescimento A menor temperatura na qual uma espécie crescerá.
temperatura ótima de crescimento Temperatura na qual uma espécie cresce melhor.
tempestade de citocina Produção exacerbada de citocinas; pode causar danos ao corpo humano.
tempo de geração Tempo necessário para que uma célula ou população dobre seu número.
tempo de morte térmica (TMT) O período de tempo necessário para destruir todas as bactérias em um meio líquido em uma determinada temperatura.
tempo de redução decimal (TRD) O tempo (em minutos) necessário para destruir 90% de uma população bacteriana em uma determinada temperatura; também chamado de valor D.
tênia Verme chato pertencente à classe Cestoda.
teoria celular Todos os organismos vivos são compostos de células e surgem de células preexistentes.
teoria da colisão O princípio de que as reações químicas ocorrem devido ao ganho de energia gerado pela colisão das partículas.
teoria do germe da doença O princípio de que os microrganismos causam doenças.

teoria endossimbiótica Modelo para a evolução dos eucariotos que sugere que as organelas surgiram a partir de células procarióticas vivendo no interior de um hospedeiro procarioto.
terapia gênica O tratamento de uma doença pela substituição de genes anormais.
terminador O local em uma fita de DNA que determina onde a transcrição termina.
termodúrico Resistente ao calor.
termófilo extremo *Ver* hipertermófilo.
termófilo Organismo cuja temperatura ótima de crescimento é entre 50 e 60° C; um micróbio que prefere temperaturas mais altas.
teste cutâneo de tuberculina Teste cutâneo utilizado para detectar a presença de anticorpos contra *Mycobacterium tuberculosis*.
teste da lepromina Teste cutâneo para determinar a presença de anticorpos contra *Mycobacterium leprae*, a causa da hanseníase.
teste de aglutinação direta O uso de anticorpos conhecidos para a identificação de um antígeno desconhecido ligado a uma célula.
teste de aglutinação em lâmina Método de identificação de um antígeno combinando-o a um anticorpo específico em uma lâmina.
teste de aglutinação indireta (passiva) Teste de aglutinação que utiliza antígenos solúveis ligados a látex ou outras partículas pequenas.
teste de Ames Procedimento que utiliza bactérias para a identificação de agentes potencialmente carcinogênicos.
teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) Teste para a identificação de um organismo sem o cultivo do mesmo por meio da produção de cópias (amplificação) das sequências de ácido nucleico que são específicas para o organismo a ser detectado.
teste de anticorpo fluorescente direto (DFA) Teste de anticorpo fluorescente que detecta a presença de um antígeno.
teste de diluição em caldo Método de determinação da concentração inibidora mínima que utiliza diluições seriadas de um antimicrobiano.
teste de imunodifusão Teste que consiste em reações de precipitação que ocorrem em um meio de gel de ágar.
teste de inibição da hemaglutinação viral Teste de neutralização no qual anticorpos contra determinados vírus impedem que estes induzam a aglutinação de hemácias *in vitro*.
teste de Kirby-Bauer *Ver* método de discodifusão.
teste de uso-diluição Método utilizado para se determinar a eficiência de um desinfetante por meio de diluições seriadas.
Teste diagnóstico rápido (RDT) Teste que permite o diagnóstico de uma doença dentro de alguns minutos.
teste do anel de precipitina Teste de precipitação realizado em um tubo capilar.
teste E Teste de difusão em ágar que determina a sensibilidade a um antibiótico utilizando uma tira plástica impregnada com concentrações variadas do antimicrobiano.
teste FA indireto Teste de anticorpo fluorescente (FA) que detecta a presença de anticorpos específicos.
teste fermentativo Método utilizado para determinar se uma bactéria ou levedura fermenta um carboidrato específico; geralmente é realizado em caldo de peptona contendo o carboidrato, um indicador de pH e um tubo invertido para aprisionar o gás formado.
teste FTA-ABS Teste de anticorpo fluorescente indireto utilizado na detecção da sífilis.
teste rápido de reagina plasmática (RPR) Teste sorológico para sífilis.
teste VDRL Teste rápido de triagem para detectar a presença de anticorpos contra *Treponema pallidum*. (VDRL significa Laboratório de Pesquisa em Doenças Venéreas, de Venereal Disease Research Laboratory.)
testes genéticos Técnicas para a determinação de quais genes estão presentes no genoma de uma célula.
testes sorológicos Técnicas para a identificação de um microrganismo com base em sua reação com anticorpos.
tétrade Grupo de quatro cocos.
tilacoide Membrana contendo clorofila em um cloroplasto. Um tilacoide bacteriano também é conhecido como cromatóforo.
timo Órgão de mamíferos responsável pela maturação do sistema imune.
tinha (*Tinea*) Infecção fúngica de pelos, pele ou unhas.
tintura Uma solução em álcool aquoso.
título de anticorpo A quantidade de anticorpo presente no soro.
título Estimativa da quantidade de anticorpos ou vírus em uma solução; determinado por meio de diluição seriada e expresso como a recíproca da diluição.
TLR (receptor semelhante ao tipo Toll) Proteína transmembrana de células imunes que reconhece os patógenos e ativa uma resposta imune contra eles.
topoisomerase Enzima que relaxa o superenovelamento do DNA adiante da forquilha de replicação; separa círculos de DNA ao final da replicação.
toxemia A presença de toxinas no sangue.
toxicidade seletiva A propriedade de alguns agentes antimicrobianos de serem tóxicos para um microrganismo e atóxicos para o hospedeiro.
toxigenicidade A capacidade de um microrganismo de produzir uma toxina.
toxina Qualquer substância tóxica produzida por um microrganismo.
toxina A-B Exotoxina bacteriana composta por dois polipeptídeos.
toxina Shiga Exotoxina produzida por *Shigella dysenteriae* e *E. coli* entero-hemorrágica.
toxoide Toxina inativada.
tradução O uso de um mRNA como molde para a síntese de proteínas.
trans Átomos de hidrogênio localizados em lados opostos da ligação dupla em um ácido graxo. *Ver cis*.
transaminação A transferência de um grupo amina de um aminoácido para outro ácido orgânico.
transcrição O processo de síntese de RNA a partir de um molde de DNA.
transcriptase reversa Uma DNA-polimerase RNA-dependente; enzima que sintetiza uma molécula de DNA complementar a partir de um molde de RNA.
transdução especializada O processo de transferência de um fragmento de DNA celular adjacente a um prófago para outra célula.
transdução generalizada Transferência de fragmentos cromossômicos bacterianos de uma célula para outra através de um bacteriófago.
transdução Transferência de DNA de uma célula para outra por um bacteriófago. *Ver também* transdução generalizada; transdução especializada.
transferência horizontal de genes Transferência de genes entre dois organismos na mesma geração. *Ver também* transferência vertical de genes.
transferência vertical de genes Transferência de genes de um organismo ou célula para a sua progênie.
transferrina Uma das várias proteínas de seres humanos que se ligam ao ferro capaz de reduzir a disponibilidade do ferro para os patógenos.
transformação (1) Processo pelo qual genes são transferidos de uma bactéria para outra como DNA "nu" em solução. (2) A alteração de uma célula normal em uma célula cancerosa.
translocação de grupo Em procariotos, o transporte ativo no qual uma substância é quimicamente alterada durante o transporte através da membrana plasmática.
transmissão biológica A transmissão de um patógeno de um hospedeiro para outro quando o patógeno se reproduz em um vetor.
transmissão mecânica Processo pelo qual os artrópodes transmitem infecções ao carrear os patógenos em suas patas e outras partes do corpo.
transmissão por contato A disseminação de uma doença por contato direto ou indireto ou através de gotículas.
transmissão por contato direto Método de disseminação de uma infecção de um hospedeiro para outro por meio de algum tipo de associação íntima entre eles.
transmissão por contato indireto A disseminação de patógenos por fômites (objetos não vivos).
transmissão por gotícula Transmissão de uma infecção através de pequenas gotículas de líquido que abrigam microrganismos.
transmissão por veículo Transmissão de um patógeno através de um reservatório inanimado.
transporte ativo Movimento global de uma substância através de uma membrana contra um gradiente de concentração; requer gasto de energia pela célula.
transposon Pequeno fragmento de DNA que pode se mover de uma molécula de DNA para outra.
tratamento 12D Processo de esterilização que resulta na redução do número de endósporos de *Clostridium botulinum* da ordem de 12 ciclos logarítmicos.
tratamento de temperatura ultraelevada (UHT) Método para o tratamento de alimentos utilizando altas temperaturas (140-150°C) durante períodos muito curtos, a fim de tornar o alimento estéril para que ele possa ser armazenado em temperatura ambiente.
tratamento primário do esgoto A remoção dos sólidos do esgoto, permitindo que este sedimente e seja mantido temporariamente em tanques ou lagoas.

tratamento secundário do esgoto Degradação biológica da matéria orgânica presente em águas residuais após o tratamento primário.
tratamento terciário do esgoto Método de tratamento de resíduos que se segue ao tratamento secundário convencional do esgoto; os poluentes que não são biodegradáveis e nutrientes minerais são removidos, geralmente por processos químicos ou físicos.
tratamentos equivalentes Diferentes métodos que têm o mesmo efeito no controle do crescimento microbiano.
trifosfato de adenosina (ATP) Importante fonte de energia intracelular.
triglicerídeo Lipídeo simples que consiste em glicerol e três ácidos graxos.
trofofase O período na curva de produção de uma população celular industrial no qual os metabólitos primários são formados; um período de rápido crescimento logarítmico. *Ver também* idiofase.
trofozoíto A forma vegetativa de um protozoário.
turbidez A opacidade de uma suspensão.

U

ubiquinona Carreador não proteico de baixo peso molecular de uma cadeia de transporte de elétrons; também chamada de coenzima Q.
UFC (unidades formadoras de colônias) Colônias bacterianas visíveis em meio sólido.
UFP (unidades formadoras de placas) Placas visíveis em uma cultura bacteriana, causadas pela lise de células bacterianas por bacteriófagos.
ultracongelamento Preservação de culturas bacterianas em temperaturas de −50 a −95 °C.

V

vacina Preparação de microrganismos mortos, inativados ou atenuados ou toxoides, que tem o objetivo de induzir uma imunidade ativa adquirida artificialmente.
vacina acelular Uma vacina composta de porções antigênicas das células.
vacina atenuada Vacina contendo microrganismos vivos atenuados (enfraquecidos).
vacina BCG Uma linhagem viva e atenuada de *Mycobacterium bovis* utilizada para conferir imunidade contra a tuberculose.
vacina conjugada Vacina constituída pelo antígeno desejado e outras proteínas.
vacina de ácido nucleico Vacina constituída de DNA, geralmente na forma de um plasmídeo.
vacina de subunidades Vacina que consiste em um fragmento antigênico.
vacina DTaP Vacina combinada utilizada para indução de imunidade ativa, contendo toxoide diftérico e tetânico e fragmentos celulares de *Bordetella pertussis*.
vacina recombinante Vacina produzida por meio de técnicas de DNA recombinante.
vacinação Processo de indução de imunidade pela administração de uma vacina; também chamada de imunização.
vacúolo de gás Inclusão procariótica para compensação da flutuabilidade.
vacúolo Inclusão intracelular, em células eucarióticas, circundada por uma membrana plasmática; em células procarióticas, esta inclusão é circundada por uma membrana proteinácea.
valência A capacidade de combinação de um átomo ou molécula.
valor D *Ver* tempo de redução decimal.
vancomicina Antibiótico que inibe a síntese da parede celular.
variação antigênica Alteração nos antígenos de superfície que ocorrem em uma população microbiana.
variolação Método antigo de vacinação utilizando material infectado oriundo de um paciente.
vasodilatação Dilatação ou alargamento dos vasos sanguíneos.
vegetativo Refere-se a células envolvidas na obtenção de nutrientes, em vez de na reprodução.
vermes chatos Animais pertencentes ao Filo Platyhelminthes (platelmintos).
Vermes redondos Animais pertencentes ao Filo Nematoda.
vesícula (1) Pequena elevação da pele preenchida por soro. (2) Corpúsculos ovais lisos formados nas raízes de plantas por micorrizas.
vesícula de transferência Sacos ligados à membrana que movem as proteínas do aparelho de Golgi para regiões específicas da célula.
vesícula secretora Vesícula envolta por membrana, produzida pelo retículo endoplasmático (RE); transporta material sintetizado no citoplasma.
vesícula transportadora Sacos ligados à membrana que movem as proteínas do RE rugoso para o aparelho de Golgi.
vesículas de armazenamento Organelas que se formam a partir do aparelho de Golgi; contêm proteínas produzidas no RE rugoso e processadas no aparelho de Golgi.
vetor (1) Plasmídeo ou vírus utilizado na engenharia genética para inserir genes em uma célula. (2) Artrópode que carreia organismos causadores de doenças de um hospedeiro para outro.
vetor bifuncional Plasmídeo que pode existir em várias espécies diferentes; utilizado na engenharia genética.
via anfibólica Uma via que é tanto anabólica quanto catabólica.
via das pentoses-fosfato Via metabólica que pode ocorrer simultaneamente à glicólise para a produção de pentoses e NADH sem a produção de ATP; também chamada de desvio hexose-monofosfato.
via de Embden-Meyerhof *Ver* glicólise.
via de Entner-Doudoroff Via alternativa para a oxidação da glicose a ácido pirúvico.
via metabólica Sequência de reações catalisadas enzimaticamente que ocorre em uma célula.
via parenteral Porta de entrada de patógenos por sua deposição direta em tecidos abaixo da pele e das membranas mucosas.
vibrião (1) Bactéria curva em forma de vírgula. (2) Quando escrito como gênero (*Vibrio*), refere-se a um bastonete gram-negativo curvo, anaeróbio facultativo, móvel.
vigilância imune A resposta imune do organismo a um câncer.
viremia A presença de vírus no sangue.
vírion Partícula viral completa, totalmente desenvolvida.
viroide RNA infeccioso.
virologia O estudo científico dos vírus.
virulência O grau de patogenicidade de um microrganismo.
vírus Agente submicroscópico, parasítico, filtrável, que consiste em ácido nucleico circundado por uma cobertura proteica.
vírus complexo Vírus com uma estrutura complicada, como um bacteriófago.
vírus oncogênicos Vírus capazes de produzir tumores; também chamados de oncovírus.
volutina Armazenamento de fosfato inorgânico em uma célula procariótica. *Ver também* grânulo metacromático.

W

Western blotting Técnica que utiliza anticorpos para detectar a presença de proteínas específicas separadas por eletroforese.

X

xenobióticos Substâncias químicas sintéticas que não são prontamente degradadas por microrganismos.
xenodiagnóstico Método diagnóstico baseado na exposição de um hospedeiro saudável, livre de parasitos, a um parasito, seguida da avaliação deste hospedeiro para a detecção do parasito.

Z

zigósporo Esporo fúngico sexuado, característico dos zigomicetos.
zigoto Célula diploide produzida pela fusão de dois gametas haploides.
zona bêntica Sedimento encontrado no fundo de um corpo de água.
zona de inibição Área que apresenta ausência de crescimento bacteriano ao redor de um agente antimicrobiano no método de discodifusão.
zona limnética Zona superficial de uma área de água aberta distante da costa.
zona litorânea Região ao longo da costa de um oceano ou de um grande lago onde existe uma vegetação considerável e a luz penetra até o fundo.
zona profunda A água mais profunda, localizada abaixo da zona limnética em um corpo de água continental.
zoonose Doença que ocorre principalmente em animais domésticos e selvagens, mas que pode ser transmissível para os seres humanos.
zoósporo Esporo assexuado de algas; tem dois flagelos.

Créditos

Créditos do texto e das ilustrações

Todos os créditos do texto estão na página, salvo quando mencionado. Todas as ilustrações são da *Precision Graphics,* salvo quando mencionado. **8.7:** *Dealing with Genes* por Paul Berg e Maxine Singer. © 1992. Reproduzido, com permissão, de University Science Books.
25.19: Dados de Soil-transmitted helminth infections. Ficha de informação nº 366. Abril, 2014. Reproduzido, com permissão, da Organização Mundial de Saúde.

Créditos das fotos

Passo a passo visual. ChenPG/Fotolia.

Capítulo 1. Abertura: Juergen Berger/Science Source. **ITC**: Pressmaster/Shutterstock. **1.1a:** Juergen Berger/Science Source. **1.1b:** Biophoto Associates/Science Source. **1.1c:** Andrew Syred/Science Source. **1.1d:** Stephen Durr. **1.1e:** NIBSC/Science Source. **1.2a:** Pfizer. **1.2b:** Christine Case. **1.3:** TEK Image/SPL/Alamy. **1.4.1:** Imagens da História da Medicina (NLM). **1.4.2:** Realizando uma cirurgia, em 1871, no Lister Surgery Theatre, Edimburgo, Escócia. **1.4.3:** KRUIF, Paul de. Mikrobenjäger. Orell Füssli, Zürich, 1927. **1.5:** St. Mary's Hospital Medical School/Science Source. **1.6a:** Biophoto Associates/Science Source. **1.6b:** Melian/Erin Silversmith/Rama. **1.7:** Rockefeller Archive Center. **1.8:** Steve Gschmeissner/Science Source. **1.9:** Science Source. **AM(t):** Dr. Jeremy Burgess/Science Source. **AM(b):** Sascha Drewlo.

Capítulo 2. Abertura: Scott Camazine/Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock.

Capítulo 3. Abertura: Juergen Berger/Science Source. **ITC**: Syda Productions/Fotolia. **3.1a:** Leica Microsystems. **3.2.1:** The Scanning Probe Microscopy Unit/University of Bristol, UK. **3.2.2:** Eye of Science/Science Source. **3.2.3:** Scimat/Science Source. **3.2.4:** Mae Melvin, CDC. **3.2.5:** Tom Murray/BugGuide.net. **3.4:** L. Brent Selinger, Pearson Education. **3.5:** M. I. Walker/Science Source. **3.6b:** CDC. **3.7, 3.8:** Anne Aubusson-Fleury, Centre de Génétique Moléculaire, CNRS. **3.9:** Good, MS; Wend, CF; Bond, LJ; McLean, JS; Panetta, PD; Ahmed, S; Crawford, SL; Daly, DS. "An estimate of biofilm properties using an acoustic microscope." *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions,* Volume 53, Número 9, Set. 2006 Página(s):1637–1648. Figura 5B, página**1642**. © 2006 IEEE. **3.10a:** Douglas Bray, Pearson Education. **3.10b:** Andrew Syred/Science Source. **3.11a:**M. Amrein et al., "Scanning Tunneling Microscopy of recA-DNA Complexes Coated with a Conducting Film", *Science,* 22 de abril de 1988; 240(4851):514-6. Reproduzido, com permissão. © 1988 AAAS. **3.11b:** Reproduzido, com permissão, de Macmillan Publishers, Ltd. D. M. Czajkowsky, et al., "Vertical Collapse of a Cytolysin Prepore Moves its Transmembrane Beta-hairpins to the Membrane", *EMBO*, 18 de agosto de 2004; 23(16):3206–15. Epub 5 de agosto de 2004. Imagem fornecida por Zhifeng Shao, U. of Virginia. **3.12b:** Y tambe. **3.13:** Rich Robison, Pearson Education. **3.14a:** L. Brent Selinger, Pearson Education. **3.14b:** Joseph W. Duris and Silvia Rossbach, Western Michigan University. **3.14c:** Eric Grave/Science Source. **AMa:** Eshel Ben-Jacob, School of Physics and Astronomy, Tel Aviv U., Israel. **AMb:** Sebastien Vilain. **AMc:** Heinrich Lünsdorf, Helmholtz Center for Infection Research, Alemanha. **CC1:** De: Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer." JW Konturek. *J Physiol Pharmacol*. 2003 Dez; 54 Supl 3:23-41. **CC2:** De: Helicobacter–The Ease and Difficulty of a New Discovery, Nobel Lecture por J. Robin Warren, 8 de Dezembro, 2005. © The Nobel Foundation 2005. **CC3:** Barry Marshall and Alfred Tay, The University of Western Australia. **SQ:** Biophoto Associates/Science Source. **T3.2.1–3:** L. Brent Selinger, Pearson Education. **T3.2.4:** M. I. Walker/Science Source. **T3.2.5:** CDC. **T3.2.6–7:** Anne Aubusson-Fleury, Centre de Génétique Moléculaire, CNRS. **T3.2.8:** Good, MS; Wend, CF; Bond, LJ; McLean, JS; Panetta, PD; Ahmed, S; Crawford, SL; Daly, DS. "An estimate of biofilm properties using an acoustic microscope." *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions,* Volume 53, Número 9, Set. 2006 Página(s):1637–1648. Figura 5B, página**1642**. © 2006 IEEE. **T3.2.9:** Douglas Bray, Pearson Education. **T3.2.10:** Andrew Syred/Science Source. **T3.2.11:** Reproduzido com a permissão de Matthias Amrein et al., "Scanning Tunneling Microscopy of recA-DNA Complexes Coated with a Conducting Film", *Science*, 1988 Apr 22; 240(4851): 514-6. © 1988 American Association for the Advancement of Science. **T3.2.12:** Reproduzido, com permissão, de Macmillan Publishers, Ltd. D. M. Czajkowsky, et al., "Vertical Collapse of a Cytolysin Prepore Moves its Transmembrane Beta-hairpins to the Membrane", *EMBO,* 18 de agosto de 2004; 23(16): 3206–15. Epub 5 de agosto de 2004. Imagem fornecida por Zhifeng Shao, U. of Virginia.

Capítulo 4. Abertura: Scimat/Science Source. **ITC**: JGI/Blend Images/Corbis. **4.1a.1:** Oliver Meckes and Nicole Ottawa/Science Source. **4.1a.2:** Eye of Science/Science Source. **4.1b:** Gopal Murti/Science Source. **4.1c:** Scimat/Science Source. **4.1d:** David McCarthy/Science Source. **4.2ab:** BSIP SA/Alamy. **4.2c:** CNRI/Science Source. **4.2d:** Gary Gaugler/Science Source. **4.3:** CDC/Science Source. **4.4a:** London School of Hygiene & Tropical Medicine/Science Source. **4.4b:** Gary Gaugler/Science Source. **4.4c:** Stem Jems/Science Source. **4.5a:** Horst Volker and Heinz Schlesner, Institut fur Allgemeine Mikrobiologie, Kiel/Michael Thomm. **4.5b:** H. W. Jannasch, Woods Hole Oceanographic Institution. **4.6:** Stanley C. Holt, University of Texas Health Center/Biological Photo Service. **4.7a:** Science Source. **4.7b:** Kwangshin Kim/Science Source. **4.7c:** Biomedical Imaging Unit, Southhampton General Hospital/SPL/Science Source. **4.7d:** Michael Abbey/Science Source. **4.9b:** Lee D. Simon/Science Source. **4.10a:** Custom Medical Stock Photo. **4.11:** Kwangshin Kim/Science Source. **4.14a:** Dr. Kari Lounatmaa/Science Source. **4.15:** H. S. Pankratz and R. L. Uffen, Michigan State U./Biological Photo Service. **4.16b:** Christine Case. **4.20:** R. B. Frankel. **4.21b:** Tony Brain/Science Source. **4.22b:** Biophoto Associates/Science Source. **4.22c:** Don W. Fawcett/Science Source. **4.23a:** David M. Phillips/Science Source. **4.23b:** Aaron J. Bell/ Science Source. **4.24:** CNRI/SPL/Science Source. **4.25(t):** Don W. Fawcett/Science Source. **4.25(b):** David M. Phillips/Science Source. **4.26:** Biophoto Associates/Science Source. **4.27:** Don W. Fawcett/Science Source. **4.28:** Micrografia eletrônica por Wm. P. Wergin, cortesia de E. H. Newcomb, University of Wisconsin. **AM:** Dean Soulia and Lynn Margulis/University of Massachusetts. **T4.1, T4.2:** L. Brent Selinger, Pearson Education.

Capítulo 5. Abertura: Steve Gschmeissner/SPL/Getty Images. **ITC**: Ingemar Lindewall/Johnér Images/Corbis. **5.3b:** T.A. Steitz, Yale University. **5.11:** Jovan Nikolic/Shutterstock. **5.22–5.24, CF:** Christine Case. **BP.6.1:** Garry DeLong/Science Source. **BP.6.2:** Scimat/Science Source. **BP.7.1:** Martin Bond/Science Source. **BP.7.2, 8.2:** Eye of Science/Science Source. **BP.8.1:** Zac Macaulay/Getty Images. **BP.9.1:** graficart.net/Alamy. **BP.9.2:** Biophoto Associates/Science Source.

Capítulo 6. Abertura: Scimat/Science Source. **ITC**: michaeljung/Shutterstock. **6.7:** Anaerobe Systems (www.anaerobesystems.com). **6.8:** James Gathany, CDC. **6.9–6.11:** Christine Case. **6.12b:** Lee D. Simon/Photo Researchers. **6.15:** Patrick Polito, Life Sciences Division, Ethox International, A Moog Company. **6.16:** Christine Case. **6.18a:** De: Bismuth dimercaptopropanol (BisBAL) inhibits the expression of extracellular polysaccharides and proteins by Brevundimonas diminuta: implications for membrane microfiltration. A.R. Badireddy, S. Chellam, S. Yanina, P. Gassman, K.M. Rosso. *Biotechnol Bioeng*. 15 de fevereiro de 2008; 99(3):634-43. **6.18b:** Christine Case. **AM:** Verena Tunnicliffe/AFP/Newscom. **CC1–2:** Christine Case.

Capítulo 7. Abertura: Centre For Infections/Public Health England/Science Source. **ITC**: wavebreakmedia/Shutterstock. **7.1(t):** oksana2010/Shutterstock. **7.1(b):** donatas1205/Shutterstock. **7.3, 7.6, CF:** Christine Case. **7.8:** CDC.

Capítulo 8. Abertura: Gopal Murti/Science Source. **ITC**: Syda Productions/Fotolia. **8.1:** Gopal Murti/Science Source. **8.6a:** Biology Pics/Science Source. **8.7:** M. Guthold (Wake Forest University) & C. Bustamante (University of California, Berkeley). **8.10:** Professor Oscar Miller/Science Source. **8.27a:** Charles C. Brinton Jr., University of Pittsburgh. **8.27b:** Omikron/Science Source. **8.31b:** Gopal Murti/Science Source. **BP.6:** Torunn Berge/Science Source. **BP.7:** James Cavallini/Science Source. **BP.8:** NIAID/Science Source. **BP.9:** Steve Gschmeissner/Science Source. **BP.10:** Leonard Lessin/Science Source. **CC:** L. Brent Selinger, Pearson Education. **CF:** Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source.

Capítulo 9. Abertura: Chris Bjornberg/Science Source. **ITC**: Pressmaster/Shutterstock. **9.1.1:** Marga Werner/Pixtal/AGE Fotostock. **9.1.2:** Exactostock/SuperStock. **9.1.3:** G Victoria/Shutterstock. **9.1.4:** Timothy Tadder/Spirit/Corbis. **9.6:** Reproduzido, com permissão, de D'Arcy, C. J., D. M. Eastburn, and G. L. Schumann. 2001. *Illustrated Glossary of Plant Pathology*. *The Plant Health Instructor.* DOI: 10.1094/PHI-I-2001-0219-01. **9.7:** Claude Cortier/AGE Fotostock. **9.10:** Hank Morgan/Science Source. **9.13:** Secchi-Lecaque/Roussel–UCLA/SPL/Science Source. **9.16:** Kenneth Rosen. **9.17:** CDC. **9.18:** Ronald S. Oremland/US Geological Survey. **9.19:** Nigel Cattlin/Alamy. **CC:** Jon Wilson/Science Source. **CF:** Parshionikar SU; Willian-True S; Fout GS; Robbins DE; Seys SA; Cassady JD; and Harris R. Waterborne Outbreak of Gastroenteritis Associated with a Norovirus. *Applied and Environmental Microbiology*, Setembro 2003, p. **5263–5268**, Vol. 69, No. 9, Fig. **2. SQ2:** Christine Case. **SQ3:** Mike Zeller, Office of Biotechnology, Iowa State U.

Capítulo 10. Abertura: Michael Abbey/Science Source. **ITC**: michaeljung/Shutterstock. **10.3:** Jerome Pickett-Heaps/Science Source. **10.4a:** Georgette Douwma/Nature Picture Library. **10.4b:** Christine Case. **10.4c:** Philippe Plailly/Science Source. **10.9, 10.10:** Christine Case. **10.11:** L. Brent Selinger, Pearson Education. **10.12:** CDC. **10.13:** Chris Jones, University of Leeds. **10.14:** State Laboratories Division, Hawaii Department of Health. **10.17a:** Volker Steger/SPL/Science Source. **10.17d:** Jonathan Frye, U.S. Department of Agriculture. **10.18:** V. A. Kempf, K. Trebesius, I. B. Autenrieth, "Fluorescent In Situ Hybridization Allows Rapid Identification of Microorganisms in Blood Cultures", *Journal of Clinical Microbiology,* Fev. 2000; 38(2):830–8, F1. © 2000, American Society for Microbiology. **CC:** Canada Communicable Disease Report (CCDR) 2005: Volume 31. Public Health Agency of Canada. **T10.1.1:** Oliver Meckes and Nicole Ottawa/Science Source. **T10.1.2:** Scimat/Science Source. **T10.1.3:** Center for Microscopy and Imaging, Smith College, Northampton, MA.

Capítulo 11. Abertura: Eye of Science/Science Source. **ITC**: Ingemar Lindewall/Johnér Images/Corbis. **11.1:** USDA/APHIS Animal And Plant Health Inspection Service. **11.2b:** Yves Brun. **11.3:** R. L. Moore/Biological Photo Service. **11.4:** Eric V. Grave/ Science Source. **11.6:** SPL/Science Source. **11.7:** Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **11.8:** London School of Hygiene & Tropical Medicine/Science Source. **11.9a:** A. Barry Dowsett/Science Source. **11.9b:** Pablo Zunino, Laboratorio de Microbiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. **11.10:** S. Rendulic, J. Berger, and S. Schuster, Max-Planck-Institute. **11.11:** Heinrich Lünsdorf, Helmholtz Center for Infection Research, Alemanha. **11.12:** B. Dowsett, CAMR/Science Source. **11.13:** L. Brent Selinger, Pearson Education. **11.14:** Paul Johnson/Biological Photo Service. **11.15b:** Kurt Reed, Marshfield Medical Research Foundation. **11.16:** Jenny Wang, Cheryl Jenkins, Richard I. Webb, and John A. Fuerst. Isolation of Gemmata-Like and Isosphaera-Like Planctomycete Bacteria from Soil and Freshwater. *Applied and Environmental Microbiology,* Janeiro 2002, p. **417–422**, Vol. 68, No. 1, Fig. 1c. **11.17:** Chris Bjornberg/Science Source. **11.18:** J. A. Breznak and H. S. Pankratz/Biological Photo Service. **11.19:** Custom Medical Stock Photo. **11.20:** Esther R. Angert. **11.21:** De Hannay e Fitz James, *Canadian Journal of Microbiology* 1, 1955/National Researcher Council of Canada. From R.E. Strange and J.R. Hunter, in G.W. Gould and A. Hurst (eds) *The Bacterial Spore,* 1969, p. **461**, figura 4. (Orlando, FL: Academic Press, 1969). **11.22:** Eye of Science/Science Source. **11.23:** Scimat/Science Source. **11.24:** Michael Gabridge/Custom Medical Stock Photo. **11.25b:** Kitasato University. **11.26:** VEM/Science Source. **11.27:** Karl O. Stetter. **11.28:** National Library of Medicine. **AM:** University of Bath. **CC1:** The Clinical Chemistry and Hematology Laboratory, Wadsworth Center, NY State Department of Health (www.wadsworth.org). **CC2:** Michael Abbey/Science Source.

Capítulo 12. Abertura: E. Gueho/CNRI/Science Source. **ITC**: JGI/Blend Images/Corbis. **12.1.1:** Biophoto Associates/Science Source. **12.1.2:** James Gathany, CDC. **12.1.3:** Eye of Science/Science Source. **12.1.4:** Sarah Spaulding/US Geological Survey. **12.1.5:** Biophoto Associates/Science Source. **12.3:** Christine Case. **12.4:** SPL/Science Source. **12.5:** Christine Case. **12.6a:** BSIP/Science Source. **12.6b:** Biophoto Associates/Science Source. **12.6c, d:** David M. Phillips/Science Source. **12.6e:** Jeremy Burgess/Science Source. **12.7:** Christine Case. **12.8:** Biophoto Associates/Science Source. **12.9:** Dijksterhuis, J (2007). Heat resistant ascospores in J. Dijksterhuis and R.A. Samson (eds), *Food Mycology: A multifaceted look at fungi and food.* Taylor and Francis, Boca Raton, Florida, USA, pp. **101–117**. CRCpress. **12.10.1:** Biophoto Associates/Science Source. **12.10.2, 12.11, 12.12:** Christine Case. **12.13a:** Dean Janiak. **12.14a:** Steve Gshmeissner/SPL/Photo Researchers. **12.16.1:** Chad Bischoff (Funguy110). **12.16.2:** Noble Proctor/Science Source. **12.16.3:** Yuuji Tsukii, Hosei University, Japan. **12.17:** Michael Abbey/Science Source. **12.18b:** David M. Phillips/The Population Council/Science Source. **12.18c:** Mary Anne Harrington, TML/MSH Shared Microbiology Service. **12.18d:** Melanie Moser, CDC/DPDx. **12.18e:** Eric Grave/Science Source. **12.19b:** De: Alteration of isoenzyme patterns of a cloned culture of non pathogenic Entamoeba histolytica upon changes in growth conditions. D. Mirelman, et al. *Arch Invest Med* (Mex). 1986; 17 Supl.1:187-93. © Elsevier 1986. **12.21b:** Frank Fox/Photo Researchers. **12.22:** João Paulo Burini/Getty Images. **12.23:** Christine Case. **12.24:** D. O. Rosenberry, 2001, "Malformed Frogs in Minnesota: An Update: USGS Water Fact Sheet" FS-043-01. Foto por David Hoppe. **12.25b:** Steve J. Upton, Parasitology Research, Division of Biology, Kansas State U. **12.26.1:** drbimages/Getty Images. **12.26.2:** Eric Isselee/Shutterstock. **12.26.3:** Masalski Maksim/Shutterstock. **12.27:** Andrew Syred/Science Source. **12.28.1:** M. B. Hildreth, M. D. Johnson, K. R. Kazacos, "Echinococcus Multilocularis: A Zoonosis of Increasing Concern in the United States, Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Maio 1991; 13(5): 727–41. **12.28.2:** S.J. Upton, Kansas State University Parisitology Laboratory. **12.28.3:** Maxim Kulko/Shutterstock. **12.28.4:** James Pierce/Shutterstock. **12.28.5:** michaeljung/Shutterstock. **12.29a:** Steve Gschmeissner/Science Source. **12.30:** Atkins, C.E.: Heartworm Caval Syndrome. *Sem. Vet. Med. Surg*. 2:64–71, 1987. **12.31:** James Gathany, CDC. **12.32:** Tom Murray/BugGuide.net. **CC1:** Lucille K. Georg, CDC. **CC2:** Connie Nichols, Duke University Medical Center. **CF:** Melanie Moser, CDC/DPDx. **SQ1:** Libero Ajello, CDC. **SQ2:** SeDmi/Shutterstock. **SQ3.** Eric Isselee/Shutterstock. **SQ4:** Ray Wilson Bird and Wildlife Photography.

Capítulo 13. Abertura: Alfred Pasieka/Science Source. **ITC**: wavebreakmedia/Shutterstock. **13.2:** Dr. G. William Gary Jr., CDC. **13.3:** Hazel Appleton, Health Protection Agency Centre for Infections/Science Source. **13.4:** Frederick A. Murphy, CDC. **13.5:** Eye of Science/Science Source. **13.6:** Christine Case. **13.9a:** CNRI/ Science Source. **13.9b:** Dr. E. Walker/Science Source. **13.14a:** Dr. Klaus Boller/Science Source. **13.14b:** Chris Bjornberg/Science Source. **13.16a:** C. Garon and J. Rose, CDC. **13.16b:** Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **13.18a:** Frederick A. Murphy, University of Texas Medical Branch, Galveston. **13.18b:** Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **13.20b:** NIBSC/Science Source. **13.23:** USDA/Agricultural Research Service Honey Breeding.

Capítulo 14. Abertura: Biomedical Imaging Unit, Southampton General Hospital/Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock. **14.1a:** Juergen Berger/Science Source. **14.1b:** SPL/Science Source. **14.1c:** Stephanie Schuller/Science Source. **14.2a:** Eye of Science/Science Source. **14.2b:** P.M. Motta & F. Carpino/Univ. "La Sapienza"/Science Source. **14.2c:** NIBSC/Science Source. **14.6a:** Monkey Business Images/Shutterstock. **14.6b:** David Joel/Getty Images. **14.6c:** Radius Images/Corbis. **14.6d:** Andrew Davidhazy, Photo Arts and Sciences at Rochester Institute of Technology. **14.7a:** Alfaguarilla/Shutterstock. **14.7b:** Slawomir Fajer/Shutterstock. **14.7c:** Alexander Dotsenko/Fotolia. **14.8:** Harald Theissen/Imagebroker/Alamy. **CFa:** Christine Case. **CFb:** picsfive/Fotolia.

Capítulo 15. Abertura: Eye of Science/Science Source. **ITC**: Syda Productions/Fotolia. **15.1b:** SPL/Science Source. **15.1c:** Gillette Corporation/Science Source. **15.2:** Science Source. **15.4 (l):** Gary Gaugler/Science Source. **15.4 (r):** Janice Haney Carr, CDC. **15.7a:** Frederick A. Murphy, School of Veterinary Medicine, U. of California Davis. **15.7b:** Diana Hardie, U. of Cape Town Medical School, South Africa. **15.8:** Biophoto Associates/Science Source. **15.9.1:** C. S. Goldsmith and A. Balish, CDC. **15.9.2:** Biophoto Associates/Science Source. **15.9.3:** Cecil H. Fox/Science Source. **AMa:** Zephyr/Science Source. **AMb:** De: Necrotizing fasciitis in a newborn infant: a case report. V.L. Krebs, et al. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 2001 Mar-Abr; 56(2):59-62. **CC1:** National Eye Institute, National Institutes of Health. **CC2.1:** Janice Haney Carr, CDC. **CC2.2:** Jason D. Pimentel.

Capítulo 16. Abertura: Prof. Matthias Gunzer/Science Source. **ITC**: michaeljung/Shutterstock. **16.1:** Ed Reschke/Getty Images. **16.3:** Anatomical Travelogue/Science Source. **16.7:** Eye of Science/Science Source. **16.8:** Eye of Science/Science Source. **16.12:** RD Schreiber, DC Morrison, ER Podack and HJ Muller-Eberhard. Bactericidal activity of the alternative complement pathway generated from 11 isolated plasma proteins. *Journal of Experimental Medicine.* 1979; 149:870-82, © 1979 por Rockefeller University Press. **BP.4:** Mendil/BSIP/AGE Fotostock. **BP.5:** NIBSC/Science Source. **T16.1.1–4, 7:** Barbara Safiejko-Mroczka and Paul B. Bell Jr./Dept. of Zoology, U. of Oklahoma. **T16.1.4.2:** Nivaldo Medeiros, www.hematologyatlas.com. **T16.1.5:** Giuseppe Bigi/www.giuseppebigi.it. **T16.1.6, 8:** Copyright American Society of Hematology. Todos os direitos reservados.

Capítulo 17. Abertura: Manfred P. Kage/Science Source. **ITC**: Pressmaster/Shutterstock. **17.4c:** Zhifeng Shao, University of Virginia. **17.9a:** Kato, T. & Owen, R. L. (2005) in *Mucosal Immunology,* eds. Mestecky, J., Lamm, M. E., Strober, W., Bienenstock, J. & McGhee, J. R., Mayer, L. (Elsevier Academic Press, San Diego), pp. **131–151**. **17.10:** Marion Schneider and Andreas Haueise, Sektion Experimentelle Anästhesiologie. Universitätsklinikum Ulm, Alemanha (www.uni-ulm.de/expane). **17.11:** Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **17.15:** Gopal Murti/Science Source. **17.16b:** Anthony Butterworth. **CC:** Billie Ruth Bird, CDC.

Capítulo 18. Abertura: NIBSC/Science Source. **ITC**: JGI/Blend Images/Corbis. **18.1:** Greg Knobloch and Taronna Maines, CDC. **18.4b:** Christine Case. **18.6a:** Biological Photo Service. **18.11a:** Michael Abbey/Science Source. **18.13:** Laurent/Science Source. **CF:** P. Marazzi/Science Source.

Capítulo 19. Abertura: Steve Gschmeissner/Science Source. **ITC**: Ingemar Lindewall/Johnér Images/Corbis. **19.1b:** Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **19.2a:** Thomas Moninger, Central Microscopy Research Facility, University of Iowa. **19.2b:** Andrew Syred/Science Source. **19.3:** James King-Holmes/Science Source. **19.8:** Harvard Medical School. **19.11:** Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **19.12:** J. Krahenbuhl, National Hansen's Disease Laboratory, Baton Rouge, LA. **19.16:** MedicalRF/Science Source. **BP.1:** Biomedical Imaging Unit, Southampton General Hospital/Science Source. **BP.2, 3:** Gastrolab/Science Source. **BP.4:** Jeff McIntosh, The Canadian Press/AP Photo. **BP.5:** Universidad de Córdoba. **CF:** P. Marazzi/Science Source.

Capítulo 20. Abertura: Juergen Berger/Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock. **20.1:** Michael T. Madigan. **20.3:** Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **20.5:** Madeline Bastide, Laboratoire D'Immunologie et Parasitologie, Universite' de Montpellier, France. **20.17:** Christine Case. **20.18:** Philippinjl. **20.19:** National Library of Medicine. **20.20:** vichie81/Shutterstock. **20.22:** Arco Images/Alamy. **20.23:** Eddy Vercauteren. **CF:** Laura Martin (and C. Poppe), Public Health Agency of Canada, Laboratory for Foodborne Zoonoses.

Capítulo 21. Abertura: David M. Phillips/Science Source. **ITC**: wavebreakmedia/Shutterstock. **21.3:** De M. E. Olson, I. Ruseska, and J. W. Costerton, "Colonization of n-bityl-2-cyanoacrylate Tissue Adhesive by Staphylococcus Epidermis", *Journal of Biomedical Materials* 22:485–495. © 1988 por Wiley. Reproduzido com permissão. **21.4:** SPL/Science Source. **21.5:** SPL/Science Source. **21.6:** P. P. Cleary, U. of Minnesota School of Medicine/Biological Photo Service. **21.7:** James Cavallini/Custom Medical Stock Photo. **21.8:** Ribotsky D.P.M./Custom Medical Stock Photo. **21.9:** Biophoto Associates/Science Source. **21.10:** Custom Medical Stock Photo. **21.11a:** Peter Usbeck/Alamy. **21.11b, 21.12:** P. Marazzi/Science Source. **21.14:** Biophoto Associates/Science Source. **21.15:** Franceschini/CNRI/Science Source. **21.16a:** Mion/Phanie/Science Source. **21.16b:** Jane Shemilt/Science Source. **21.17a, 21.18, 21.19b:** Eye of Science/Science Source. **21.17b:** Biophoto Associates/Science Source **21.19a:** BSIP/PIR/Science Source. **21.20:** Dr Silvio P. Mariotti MD, Prevention of Blindness and Deafness, World Health Organization. **BP.1:** Mark Lindsley, Sc.D. D(ABMM), Lynette Benjamin, Shirley McClinton/CDC. **BP.2:** John Christian Lonningdal/Getty Images. **BP.3:** Dr. Jeremy Burgess/Science Source. **BP.4.1:** Dr. Libero Ajello/CDC. **BP.4.2:** P. Marazzi/Science Source. **CC:** Christine Case. **CFa:** Stephen Tristram, School of Human Life Science, Tasmania. **CFb, c:** Christine Case. **DIF 21.1:** CDC. **DIF 21.2:** Natrow Images/Alamy. **DIF 21.3:** P. Marazzi/Science Source. **DIF 21.4:** SPL/Science Source.

Capítulo 22. Abertura: Dr. George R. Healy/CDC. **ITC**: Pressmaster/Shutterstock. **22.3:** D. S. Stephens, Emory U. School of Medicine. **22.5:** L. Tilney, P. S. Connelly, and D. A. Portnoy. **22.6:** C. Bell, London, 1865, Imagens da História da Medicina (NLM). **22.7:** C. E. Dolman, "Botulism as a World Health Problem", in *Botulism*: *Proceedings of a Symposium,* editado por K. H. Lewis and K. Cassel, American Public Health Service Publication No. 999-FP-1, 1964. **22.8:** FDA. **22.9a:** Biophoto Associates/Science Source. **22.9b:** Gregory Pourtier/AFP/Getty Images. **22.10:** Bettmann/Corbis. **22.12:** Biophoto Associates/Science Source. **22.15:** Edward J. Bottone, Mount Sinai School of Medicine. **22.17:** D. T. John, T. B. Cole Jr., and F. M. Marciano-Cabral, "Sucker-like Structures on the Pathogenic Amoeba Naegleria Fowleri", *Applied Environmental Microbiology,*1984 Jan; 47(1):12-4, F7.14. **22.18a:** Vla/Science Source. **22.18b:** Ralph Eagle Jr./Science Source. **BP.1:** Science Source. **BP.2:** Georg Gerster/Science Source. **BP.3:** Anna Henly/Getty Images. **CC3:** A. Wilson, Custom Medical Stock Photo. **CC4:** © Johan F. De Jonckheere. **CFa:** Frederick A. Murphy/University of Texas Medical Branch, Galveston. **CFb:** Martha Harrison/Bureau of Land Management. **DIF 22.1:** Brodsky, CDC. **DIF 22.2:** Jim Gathany, CDC. **DIF 22.3:** CDC.

Capítulo 23. Abertura: London School of Hygiene & Tropical Medicine/Science Source. **ITC**: Syda Productions/Fotolia. **23.3:** SPL/Science Source. **23.4:** Edward P. Ewing, CDC. **23.5:** National Museum of Health and Medicine/Armed Forces Institute of Pathology. **23.7:** Science Source. **23.8:** P. Marazzi/Science Source. **23.9:** Kordick, DL and Breitschwerdt, EB, Intraerythrocytic presence of Bartonella henselae. *J Clin Microbiol.* 1995 June; 33(6): 1655–1656, Fig. **3. 23.10:** CDC. **23.13b:** Scott Camazine/Photo Researchers. **23.13.1:** James Pierce/Shutterstock. **23.13.2:** Eric Isselée/Shutterstock. **23.13.3:** bonzodog/Shutterstock. **23.13.4:** Jessica Peterson/AGE Fotostock. **23.14:** James Gathany, CDC. **23.16.1:** Zhukov Oleg/Shutterstock. **23.16.2:** EDHAR/Shutterstock. **23.17:** Beckman/Custom Medical Stock Photo. **23.18:** M. A. Ansary/Science Source. **23.20:** De: Infectious mononucleosis. K. Luzuriaga, et al. *N Engl J Med*. 27 de maio de 2010; 362(21):1993-2000. Imagem de Adair Seager e Hongbo Yu. **23.21:** T. Geisbert, USAMRIID. **23.22:** Oliver Meckes/Science Source. **23.23.1:** Radius Images/Alamy. **23.23.2:** Eric Isselée/Shutterstock. **23.23.3:** John Foxx/Stockbyte/Thinkstock. **23.23.4:** Composite: Catherine Murray/Shutterstock & Karen Ilagen/Shutterstock. **23.23.5:** primopiano/Shutterstock. **23.23.6:** Foto original por A. Kimbal da A Pictorial Presentation of Parasites, editada por Herman Zaiman. **23.23.7:** Silvia Botero Kleiven, Smittskyddsinstitutet. **23.25a:** Eye of Science/Photo Researchers. **23.25b:** Centers for Disease Control and Prevention. **23.26:** Walter Reed Army Institute of Research. **23.27a:** NIH/Science Source. **23.27.1:** Eric Isselee/Shutterstock. **23.27.2:** EcoView/Fotolia. **23.28:** Foto original por M. Voge da A Pictorial Presentation of Parasites, editada por Herman Zaiman. **AM:** Georgia Tech Photo: Gary Meek. **BP.1:** O. Schwartz, M. Sourisseau, M. C. Prevost, Institute Pasteur/Science Source. **BP.2:** James Gathany/CDC/Science Source. **BP.4:** John Davenport/Zuma Press/Newscom. **CF:** Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory, CDC. **DIF 23.1:** Richard J. Green/Science Source. **DIF 23.2:** Sellers/Emory U., CDC. **DIF 23.3:** A. J. Sulzer, CDC. **DIF 23.4:** CDC. **DIF 23.5:** Biophoto Associates/Science Source.

Capítulo 24. Abertura: Eye of Science/Science Source. **ITC**: michaeljung/Shutterstock. **24.3:** P. Marazzi/Science Source. **24.4:** P. B. Smith, CDC. **24.5:** Tony Wright, Institute of Laryngology and Otology/SPL/Photo Researchers. **24.6:** J. A. Edwards, N. A. Groathouse, and S. Boitano, "Bordetella Bronchiseptica Adherence to Cilia Is Mediated by Multiple Adhesin Factors and Blocked by Surfactant Protein A", *Infectious Immunology,* Jun. 2005; 73(6):3618–26. Imagem de capa. © 2005, American Society for Microbiology. **24.7:** Biophoto Associates/Science Source. **24.9:** Dept. of Pediatrics, Princess Margaret Hospital. **24.11:** James Cavallini/BSIP/Alamy. **24.13a:** Moredun Animal Health Ltd./SPL/Science Source. **24.13b:** National Museum of Health and Medicine/Armed Forces Institute of Pathology. **24.15:** CDC. **BP.1:** Don Hammond/Design Pics/Getty Images. **BP.2:** A. Barry Dowsett/Science Source. **BP.3:** CDC. **CF:** CDC. **DIF 24.1:** Medical-on-Line/Alamy. **DIF 24.2:** Christine Case. **DIF 24.3:** Lenore Haley, CDC.

Capítulo 25. Abertura: David M. Phillips/Science Source. **ITC**: JGI/Blend Images/Corbis. **25.3:** Hutton D. Slade, Microbiology Review, 44:331–384, 1980, F5, ASM News. **25.10:** London School of Hygiene & Tropical Medicine/Photo Researchers. **25.11:** I. Rosenshine et al., "A Pathogenic Bacterium Triggers Epithelial Signals to Form a Functional Bacterial Receptor That Mediates Actin Pseudopod Formation", *The EMB0 Journal,* 3 de junho de 1996; 15(11):2613–24, cover. **25.12:** SPL/Science Source. **25.13:** P. Marazzi/Science Source. **25.14:** Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **25.15:** James Cavallini/Science Source. **25.16:** De Robert Owen et al. "Ultrastructural Observations of Giardiasis in a Murin Model", *Gastroenterology* 76:757–769. © 1979 por American Gastroenterological Assoc. **25.17:** EM Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK. **25.18:** Armed Forces Institute of Pathology. **25.20:** Foto original por A. Kimball da A Pictorial Presentation of Parasites, editada por Herman Zaiman. **25.21:** Armed Forces Institute of Pathology. **25.22:** Cath Ellis/Science Source. **25.23:** Sinclair Stammers/ Science Source. **25.24:** Mae Melvin, CDC. **25.25.1:** KariDesign/Shutterstock. **25.25.2:** Eric Isselée/Shutterstock. **25.25.3:** Dickson Despommier, Mailman School of Public Health, Columbia University (www.trichinella.org). **25.25.4:** Dickson Despommier, Mailman School of Public Health, Columbia University (www.trichinella.org). **AM:** The LIFE Picture Collection/Getty Images. **BP.2:** Yuan Man/Xinhua/Photoshot/Newscom. **BP.3:** Ami Images/Science Source. **BP.4:** Sean Sprague/Alamy. **CF:** CDC. **DIF 25.1:** Laura Ahonen. **DIF 25.2:** Mauro Rodrigues/Shutterstock. **DIF 25.3.1:** Southern Illinois U./Science Source. **DIF 25.3.2:** Custom Medical Stock Photo. **DIF 25.4:** E. L. Palmer, CDC. **DIF 25.5:** Melanie Moser, CDC/DPDx.

Capítulo 26. Abertura: James Cavallini/BSIP/AGE Fotostock. **ITC**: wavebreakmedia/Shutterstock. **26.4:** Janice Haney Carr, CDC. **26.6:** CDC. **26.7:** Gary E. Kaiser, http://student.ccbcmd.edu/~gkaiser/. **26.8:** David Soper. **26.9:** Michael Abbey/Science Source. **26.11a:** Biophoto Associates/Science Source. **26.11b:** Martin M. Rotker/Science Source. **26.11c:** CDC. **26.12:** Seattle STD/HIV Prevention Training Center at the University of Washington. **26.14:** Michael Remington, U. of Washington Viral Disease Clinic. **26.15:** Biophoto Associates/Science Source. **26.16:** D. Petrin et al., "Clinical and Microbiological Aspects of Trichomonas Vaginalis", *Clinical Microbiology Review,* Abr. 1998; 11(2):300–17, F1. **BP.1:** David M. Phillips/Science Source. **BP.2:** Bazuki Muhammad/Reuters. **BP.3:** Dr. P. Marazzi/Science Source. **BP.5:** Ami Images/Science Source. **BP.6:** ERproductions Ltd/Getty Images. **DIF 26.1:** Christine Case. **DIF 26.2:** M. Rein, CDC. **DIF 26.3:** Renelle Woodall, CDC.

Capítulo 27. Abertura: James Cavallini/Custom Medical Stock Photo. **ITC**: Ingemar Lindewall/Johnér Images/Corbis. **27.1a:** Mycorrhizal Application, www.mycorrhizae.com. **27.1b:** Luca Manieri/Fotolia. **27.4:** Nigel Cattlin/Holt Studios Int'l. Ltd./Alamy. **27.5:** The Dale A. Zimmerman Herbarium, Western New Mexico University. **27.7:** George Skene/Orlando Sentinel. **27.8:** Nancy Pierce/Science Source. **27.9:** Peter Herring/imagequestmarine.com. **27.10:** Balance/Photoshot/AGE Fotostock. **AM:** Christine Case. **SQ:** Randall Von Wedel, CytoCulture Int'l.

Capítulo 28. Abertura: Dr. Tony Brain/Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock. **28.5:** David M. Frazier/Science Source. **28.11:** Capstone Microturbines, www.microturbine.com. **AM:** Reproduzido, com permissão, de Kelco Biopolymers, San Diego.

Respostas

AN12.10: SeDmi/Shutterstock. **AN12.11:** Eric Isselee/Shutterstock

Índice

Nota: um *t* após o número de página indica material de tabela, um *f* após o número de página indica figura ou ilustração, um *b* indica característica em um quadro, um *c* indica um Caso clínico e um número de página em **negrito** indica uma definição.

A

Abastecimento de água, contaminada, 734. *Ver também* Poluição da água
  criptosporidiose por, 734
  giardíase por, 734
  por fezes, 781
Aberturas, hidrotermais profundas, 152, 153*b*
ABLV (lissavírus do morcego australiano), 624
Aborto, induzido por endotoxinas, 428
Abortos
  espontânea, *Campylobacter fetus* e, 302
  gangrena gasosa e, 646
Abscesso cerebral, causado por *Balamuthia*, 339-340, 343*t*
Abscesso, **453**, **583**
  como infecção local, **397**
  na resposta inflamatória, 453, 454*f*
Absorbância (densidade óptica/DO), 170, 171*f*
Academia Americana de Microbiologia, 256
Acanthamoeba, 339, 340, 343*t*, 629
Ação oligodinâmica, **190**, 190*f*
Ácaros da poeira, 520, 520*f*
Ácaros, 353*t*, 597
  da poeira, 520, 520*f*
  escabiose e, 351, 587*b*, **597**-598, 598*f*
  ivermectina eficaz contra, 567
Accutane (isotretinoína), 444, 590
Acelerador do raio de elétrons (na conservação de alimentos), 798, 798*f*
Aceleradores (químicos), reações alérgicas e, 526
Aceptor final de elétrons, 126, 128, 132*t*, 137*f*, 138*f*
Aceptores de elétrons, 27, 28*f*
  finais, 126, 128, 136, 137*f*, 138*f*
Aceptores de prótons, bases como, 33
Acetaldeído, 129, 131*f*
Acetaminofeno, 428
Acetato-cinase, 113*t*
Acetil CoA (acetil-coenzima A), 119, 120*f*, 121
  ciclo de Krebs e, 121-123, 124*f*
  na biossíntese de aminoácidos, 141*f*
  na biossíntese de lipídeos, 141, 141*f*
  na biossíntese de nucleotídeos, 142*f*
  no catabolismo de lipídeos, 134*f*
Acetil-CoA sintase, 113*t*
Acetilcolina, vírus da raiva pode mimetizar, 430
Acetobacter xylinum, 256
Acetoína, 130*f*, 275*b*, 276*f*
Acetona, 2
  biotecnologia e, 238
  fermentação e, 130*f*, 132*t*
Aciclovir, 552*t*, 556*t*, 565
  estrutura e função do, 566*f*
  para tratar encefalite por herpes, 593
  para tratar herpes genital, 766*b*
  para tratar herpes zóster, 592
Acidithiobacillus ferrooxidans, 139
  faixas de pH e, 34
  usada na recuperação de minério de cobre, 805
Acidithiobacillus thiooxidans, 139
Ácido acético
  Acetobacter e, 132*t*, 293
  fermentação e, 130*f*, 132*t*
  uso industrial/comercial, 132*t*
Ácido acetilsalicílico, 428, 453
  para reduzir a febre, 455
  síndrome de Reye e, **591**
Ácido alfa cetoglutárico, 123, 124*f*, 141*f*, 143*f*
Ácido algínico, 333*t*
Ácido ascórbico (vitamina C), fermentação e, 132*t*
Ácido aspártico (Asp)
  fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
  na biossíntese de nucleotídeos, 142, 142*f*
  na transaminação, 141*f*
  produção comercial de, 803
Ácido azelaico (Azelex), 589
Ácido benzoico, 196*t*
Ácido butírico, 130*f*
Ácido carbólico. *Ver* Fenol (ácido carbólico)
Ácido cítrico, 123, 124*f*, 143, 143*f*
  bactérias entéricas e, 276*f*
  biotecnologia e, 238
  fermentação e, 132*t*
  fungo *Aspergillus niger* utilizado para produzir, 330
Ácido clavulânico (clavulanato de potássio), 558, 571
Ácido clorídrico (HCl), 33*f*
  maioria dos micróbios destruída por, 418
Ácido desoxirribonucleico. *Ver* DNA
Ácido difosfoglicérico, 137*f*
Ácido dipicolínico (DPA), 42*c*, 46*c*, 92-93
Ácido esteárico, 37*f*
Ácido etileno-diamina-tetra-acético (EDTA), 84
Ácido fólico, 114*t*
  síntese de, 116
Ácido fórmico, 130*f*
Ácido fosfoenolpirúvico (PEP), 90, 143
Ácido fosfoglicérico, 137*f*, 142*f*, 143*f*
Ácido fumárico, 124*f*, 143*f*
Ácido glutâmico (Glu)
  fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
  na transaminação, 141*f*
  produção industrial de, 803
Ácido graxo cis, 37*f*, 39
Ácido hipocloroso, 188-189, 450
Ácido isocítrico, 123, 124*f*, 143*f*
Ácido láctico
  anaeróbios aerotolerantes e, 156
  em vias anfibólicas, 143*f*
  fermentação e, **128**-129, 130*f*, 131*f*
  Streptococcus e, 132*t*
  usos industrial/comercial para, 132*t*
Ácido lipoteicoico, 81, 82*f*
Ácido lisérgico dietilamida (LSD), 432
Ácido málico, 124*f*, 143*f*
Ácido micólico (lipídeo ceroso), **83**, 312, **421**
  antibióticos que inibem síntese de, 559
  de *Mycobacterium tuberculose*, virulência e, 421
Ácido N-acetilmurâmico (NAM), 80, 81, 81*f*, 82*f*, 83
Ácido N-acetiltalosaminurônico, 83
Ácido nalidíxico, 555*t*, 562, 575
Ácido nicotínico (niacina), 114*t*
Ácido nitroso, como químico mutagênico, 220-221, 221*f*
Ácido oleico, 37*f*
Ácido oxalacético, 141*f*, 143*f*
  no ciclo de Krebs, 124*f*
Ácido palmítico, 37*f*
Ácido pantotênico, 114*t*
Ácido paracético, 194
Ácido par-aminobenzoico (PABA), 115-116, **553**, 563, 565*f*
Ácido *para*minobenzoico (PABA), **553**, 563
  modo de ação de TMP-SMZ e, 563, 563*f*
  sulfonamidas e, 115-116, 553
Ácido peniciloico, 558*f*
Ácido peracético (ácido peroxiáctico/PAA), 194, 197*t*
Ácido peroxiáctico/PAA (ácido peracético), 194, 197*t*
Ácido pirúvico
  ciclo de Krebs e, 123, 124*f*
  coenzimas e, 114*t*
  fermentação alcoólica e, 131*f*
  fermentação de ácido láctico e, 131*f*
  fermentação e, 120*f*, **127**-131, 130*f*, 131*f*
  glicólise e, 120*f*, 121, 122*f*, 123
  na biossíntese de lipídeos, 141*f*
  na biossíntese de nucleotídeos, 142*f*
  na síntese de polissacarídeos, 140*f*
  no catabolismo de lipídeos, 134*f*
Ácido poli-β-hidroxibutírico, 91
Ácido propiônico
  como produto final da fermentação, 130*f*, 132, 132*t*
  Propionibacterium, gênero capaz de produzir, 312
Ácido ribonucleico (RNA), **45**, 45*f*
Ácido siálico, 458
Ácido sórbico, 191, 192, 196*t*
Ácido succínico, 124*f*, 130*f*, 143*f*
Ácido sulfúrico
  Acidoithiobacillus ferroxidans e, 34
  bactérias quimioautotróficas e, 152
Ácido undecilênico, atividade antifúngica do, 565
Ácido úsnico, do líquen *Usnea*, 331
Acidófilos extremos, 314
Acidófilos, **152**
  extremos, 314
Ácidos
  bases vs., **32**-34, 33*f*
  desnaturação enzimática, 114-115
Ácidos graxos não saturados, 37*f*, 38-39, 38*f*
Ácidos graxos saturados, 37*f*, 38-39, 38*f*
Ácidos graxos *trans*, 39
Ácidos graxos, 37-39, 37*f*
  ácidos graxos *cis*, 37*f*, 39
  ácidos graxos *trans*, 39
  bactérias, produtos do petróleo e, 131
  insaturados, 37*f*, 38-39, 38*f*
  na biossíntese de lipídeos, 141, 141*f*
  na membrana plasmática, 85, 86*f*
  no catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*, 134*f*
  saturados, 37*f*, 38-39, 38*f*
  síntese, biotina e, 114*t*
Ácidos nucleicos, 44*f*, **45**
  agentes antimicrobianos e, 179, 551*f*, 552-553, 562-563
  bactérias gram-positivas e, 308-313
  de vírus, 359, 359*t*, 361
  DNA, 44*f*, **45**. *Ver também* DNA
  inibição da síntese
    por agentes antimicrobianos, 179
    por fármacos antimicrobianos, 551*f*, 552-553, 555*t*, 562-563
  medicamentos antifúngicos que inibem, 564-565
  na definição de vida, 359
  RNA, **45**, 45*f*. *Ver também* RNA (ácido ribonucleico)
  vacinas, **251**, **496**, 497
Ácidos orgânicos, para conservação de alimentos, 191-192, 196*t*
Ácidos teicoicos, 81, 82*f*, 84*t*
Acidose, febre e, 455
Acinetobacter baumannii
  como microrganismo multirresistente, 570
  infecções associadas a cuidados de saúde e, 298, 403*t*
  resistência a antibióticos e, 298, 561
  resistência a antibióticos, 201

AcMs. *Ver* Anticorpos monoclonais (AcMs)
Acne cística nodular, **590**, 590*f*
Acne cística, 444
Acne comedonal (leve), **589**
Acne inflamatória, 444, **589**-590
Acne, 444, 587*b*, **589**-590, 590*f*
  bacteriana, 312, 587*b*
  clindamicina para tratar, 560
Acondicionamento asséptico, **797**
  peróxido de hidrogênio e, 194
Aconselhamento genético, temas éticos, 260
Actimmune (interferon β), para tratar osteoporose, 461
Actina
  Listeria utilizada para autopropulsão, 423
  reorganizada por invasinas, 423
Actinobactérias, 291*t*, 312-313, 313*f*
  como bactérias gram-positivas com alto G + C, 291*t*, **308**, 312-313
Actinomicetos
  estimando o número de, 172
  métodos reprodutivos, 164
  no solo, 773
  proporção G + C de, 308
Actinomicose, 313
Actinomyces israelii, actinomicose causada por, 313
ACTs (terapias combinadas baseadas em artemisinina), 567, 666
Açúcar de cozinha (sacarose). *Ver* Sacarose (açúcar de cozinha)
Açúcares
  como carboidratos, 36-37
  de cozinha (sacarose). *Ver* Sacarose (açúcar de cozinha)
  desoxirribose, 44*f*, 45
  dióxido de carbono na síntese de, 133-135
  leite (lactose), 36
  simples, 36
Açúcares simples, 36
Adalimumabe (Humira), 501
Adapaleno (Differin), 589
ADCC. *Ver* Citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC)
Adcetris, 533
Adefovir dipivoxil (Hepsera), 556*t*
  para tratar hepatite B, 565, 730
Adenina (A), 44*f*, 45, 46*f*, 204
  exposta a ácido nitroso mutagênico, 220-221, 221*f*
  na replicação do DNA, 205-206, 207*f*-208*f*, 210*f*
  na tradução, 211, 211*f*, 212*f*-213*f*
  na transcrição, 209
Adenocarcinomas (induzidos por vírus), **380**
Adenosina difosfato (ADP), **46**, 46*f*. *Ver também* ADP (adenosina difosfato)
Adenosina difosfoglicose (ADPG), 140, 140*f*
Adenosina monofosfato/AMP (nucleotídeo adenina), 44*f*, 45, 46
Adenosina trifosfato (ATP), **46**. *Ver também* ATP
Adenosina, 46, 46*f*
Adenoviridae, 365*t*, 375
  como um vírus de DNA oncogênico, 381
  Mastadenovirus, 361*f*, 376*f*
Adenovírus, 361*f*, 362, 375, 376*f*
  como patógenos oportunistas, 393
  como vírus oncolíticos, 382
  conjuntivite e, 599, 599*b*
  efeitos citopáticos dos, 432*t*
  tamanho de, 360*f*
  utilizados na terapia gênica, 243, 251
Aderência (patogênicos), 420-421, 420*f*, 434*f*, **450**, 451*f*
Aderência imune. *Ver* Opsonização (aderência imune)
Adesinas (ligantes), **420**, 420*f*
  fatores de virulência e, 430
Adjuvantes para antígenos, **499**
ADP (adenosina difosfato), 46, 46*f*
  na fotossíntese, 134
  na produção de ATP, 118
  no ciclo de Calvin-Benson, 137*f*
  reações anabólicas e, 110, 110*f*
ADPG (adenosina difosfoglicose), 140, 140*f*
Aedes (mosquito), 353*t*
  doença do verme do coração e, 351
  encefalite da Califórnia transmissível por, 628*b*
  encefalite equina oriental transmissível por, 628*b*
  febre chikungunya transmissível por, 658-659*b*, 660
  febre dengue/febre amarela/verme do coração transmissível por, 353*t*, 402*t*, 660
Aedes aegypti (mosquito), 402*t*, 670*c*
  doenças transmissíveis por, 660
    febre chikungunya, 658-659*b*
Aedes albopictus, 658-659*b*, 658*f*, 660, 670*c*
Aeróbios obrigatórios, **154**, 155*t*
Aeróbios, **121**
  anaeróbios vs., **121**, 127
  estritos, **154**, 155*t*, 156
  fungos como, 321
  meios de cultura e, 157-162
Aeromonas hydrophilia, 275*b*
Afídeos
  vírus do amarelecimento e nanismo da batata transmissível por, 385*t*
  vírus do mosaico da couve-flor transmissível por, 385*t*
Afinidade, no complexo antígeno-anticorpo, **477**
Aflatoxina, **432**, 732
  como agente mutagênico de mudança de fase, 222
  envenenamento, **732**, 737*b*
  produzido pelo mofo *Aspergillus flavus*, 222, 432, 732
AFM (microscópio de força atômica), 55*f*, 61-62, 61*f*, 64*t*
Agamaglobulinemia de Bruton, 534*t*
Agamaglobulinemia infantil ligada ao X- (de Bruton), 534*t*
Ágar de sulfito de bismuto, 160, 276*c*, 278*c*
Ágar dextrose de Sabouraud, 160
Ágar manitol-sal, 161, 162*f*, 411*b*
Ágar peptona ferro, para detectar produção de sulfeto de hidrogênio, 135*f*
Ágar, **158**
  concentração de sais e, 153
  de MacConkey, 749
  derivado de algas, 334
  dextrose de Sabouraud, 160
  ferro peptona, 135*f*
  nutriente, **159**
  propriedades do, 158
  sal de manitol, 161, 162*f*
  sangue, 161, 161*f*
  sulfito de bismuto, 160
  temperatura e, 158
Ágar-nutriente, 159*t*, **159**
Ágar-sangue, 161, 161*f*
Agente Laranja, velocidade de decomposição, 779
Agentes alvejantes
  como desinfetantes, 189
  mais seguros, micróbios e, 3*b*
Agentes antimicrobianos, 188-194, 196-197*t*
  ácido peracético, 194, 197*t*
  ácido úsnico a partir do líquen Usnea, 331
  alcoóis, **189**-190,189*t*, 195*t*, 196*t*
  aldeídos, **192**, 196*t*
  ativos na superfície, 188, 188*f*, **191**, 191*f*, 196*t*
  avaliando, 190, 191*f*
  bifenóis, **188**, 188*f*, 195*t*, 196*t*
  biguanidas, 188, 196*t*
  biofilmes e, 157
  Cepacol, 191, 196*t*
  clorexidina, 188, 195*t*
  cloro, 187*f*, 188-189, 196*t*
  cobre, 190, 190*f*, 196*t*
  desvantagens dos, 11
  detergentes, 191, 191*f*, 196*t*
  eficiência dos, fatores influenciando, 178
  em produtos de limpeza domésticos, 17, 189
  esterilização do plasma, 193, 197*t*
  esterilização química, 192-193, 196-197*t*
  fenol/fenólicos, **188**, 188*f*, 195*t*, 196*t*
  fluidos supercríticos, 193-194, 197*t*
  gliceraldeído, 192, 195*t*, 196*t*
  halogênios, **188**-189, 196*t*
  hexaclorofeno, 187*f*, 188
  iodo, 188, 195*t*, 196*t*
  mecanismos de ação, 178-179
  membrana plasmática danificada por, 87, 179
  mercúrio, 190, 196*t*
  metais pesados, 190, 190*f*, 196*t*
  nitrato de prata, 190, 196*t*
  nitratos/nitritos, 192, 196*t*
  óxido de etileno, 192-193, 196*t*
  ozônio, 194, 197*t*
  peróxido de hidrogênio, 196*t*
  peroxigênios, **194**, 197*t*
  prata, 190, 190*f*, 196*t*
  preservativos químicos de alimentos, 191-192, 196*t*
  proteínas celulares danificadas por, 179
  quat, 87, 187*f*, **191**, 191*f*, 195, 195*t*, 196*t*
  resistência
    a biocidas, 195, 195*t*
    biofilmes e, 16, 16*f*
    doenças infecciosas emergentes (DIEs) e, 16-19
    porinas e, 195
    uso incorreto/excessivo e, 17, 403-404, 572, 572*f*, 573*b*
  resistência aos antibióticos, triclosano e, 188
  resumo (agente/mecanismo de ação/uso preferencial), 196-197*t*
  sabões, 191, 191*f*, 196*t*
  sulfadiazina de prata, 190, 196*t*
  Surfacina, 190
  taxa de mortalidade exponencial de micróbios e, 178, 178*t*
    curva de morte microbiana, 179*f*
  taxas de mortalidade e, 178, 178*t*, 179*f*
  terminologia dos, 177-178, 177*t*
  triclosan, 188, 188*f*, 196*t*, 562
  Zephiran, 190, 191, 191*f*, 193*b*, 196*t*
  zinco, 190
Agentes ativos de superfície (surfactantes), como agentes antimicrobiano, 188, 188*f*, **191**, 191*f*, 196*t*
Agentes descolorizantes, **65**, 65*f*
Agentes espessantes
  ágar, 334. *Ver também* Ágar
  algina, **334**
  carragenanas, **334**
Agentes floculantes, 189
Agentes mutagênicos, **220**-222
  como carcinogênicos, **223**-225
  na identificação de mutantes, 223, 224*f*, 225*f*
  radiação, 222, 222*f*
  substâncias químicas, 220-222, 221*f*, 227
  taxa espontânea de mutação e, 223
  teste de Ames e, **223**-225, 225*f*
  usos experimentais de, 223
Agentes oxidantes, 194, 197*t*
Agentes químicos antimicrobianos. *Ver* Agentes antimicrobianos
  carcinogênicos, 223-225, 225*f*
  genotoxicidade e, 228*c*
  mutagênicos, 220-222
Agentes tuberculocidas
  rótulos de instrução e, 195
  testes de eficácia, 195
Agentes virais, utilizados inicialmente para produzir imunidade, 10

Aglomerados de diferenciação (CD) em células T, **481**
Aglomerados de esporos, de células de *M. xanthus*, 54*b*, 54*f*
Aglutinação de células/vírus, anticorpos IgM e, 473
Aglutinação, **478**, 478*f*, **504**
  anticorpo IgM e, 473
  anticorpos IgG e, 473, 474*t*
  epítopes de antígenos e, 472, 472*f*
  teste de aglutinação rápida, 277, 278*f*
Agranulócitos, 440*t*, 446*f*, 447*t*, **447**
Agranulocitose, **524**
Agricultura. *Ver também* Solo
  aplicações da tecnologia do DNA em, 256-258, 257*f*, 258*t*
  bactérias importantes para, 294
  controle microbiano de insetos, 14, 257-258, 258*t*
  efeitos benéficos e indesejáveis dos fungos para, 330-331
  produtos da degradação da, fermentação e, 132*t*
  uso excessivo/errôneo de antibióticos e, 232
Agrobacterium tumefaciens, 294
  doença da galha da coroa e, 256, 257*f*, 294
  tecnologia do rDNA com plasmídeo Ti e, 256, 257*f*
Água
  amebas que vivem na, 339-340
  cloração da, 784
  como atravessa a membrana plasmática, 88-89
  como composto inorgânico, 32, 33*f*
  como reagente ou produto em reações químicas, 32
  como reservatório não vivo de infecção, 399, 400, 401*f*
  como tampão de temperatura, **32**
  como um solvente, 32
  controle de mosquitos e eliminação de fontes de permanência, 659*b*, 659*f*
  crescimento microbiano e, 152-153
    água em ebulição para controle, 180, 186*t*
  destilada, crescimento microbiano e, 153, 154
  dissociação e, 32, 33*f*
  em meios quimicamente definidos, 158*t*
  estrutura, 29*f*, 32
  formação de ligações de hidrogênio na, 28-29, 29*f*
  micróbios para reciclar, 14
  mol de, 29
  na hidrólise, 36*f*
  na síntese de desidratação, 36, 36*f*
  peso molecular, 29
  poluída, proliferação de algas e, 337
  ponto de ebulição, 32
  propriedades, 32, 33*f*
  protozoários que habitam, 337
  recreacional, infecções por protozoários e, 343*t*, 347*b*
Água (para beber)
  contaminação fecal e, 343*t*
  desinfetantes, 189
  epidemia de cólera e necessidade de segurança, 720*f*, 721*b*
  protozoários parasitos e, 343*t*
Água da torneira, crescimento de *Acanthamoeba* na, 339
Água destilada, crescimento microbiano e, 153, 154
Água potável
  contaminação fecal e, 343*t*
  desinfetando, 189
  epidemia de cólera e necessidade de, 720*f*, 721*b*
  protozoários parasitos e, 343*t*
Agulhas
  Aids, hepatite B transmissíveis por, 434
  infecções associadas aos cuidados de saúde e, 405
Aids de símios, 367
Aids felina, 367
Aids, 5*f*, **18**-19, 534-544, 534*t*, **535**. *Ver também* HIV; infecção por HIV
  aspectos históricos, 535
  casos registrados nos Estados Unidos 1979-2011, 396*f*
  células T $CD4^+$ e, 5*f*, 430, 534*t*, 535*f*, 536, 538*f*
  chimpanzé, 367
  como doença epidêmica, 396, 396*f*, 544
  como doença infecciosa emergente, 406*t*
  como infecção transmissível sexualmente, 764
  como pandemia, 396
  criptosporidiose e, **734**
  definição clínica de, 539
  desenvolvimento de vacina e, 367, 497, 537, 543
  distribuição de casos, mundial, 541, 541*f*
  doenças comumente associadas à, 540*t*
  esquemas de tratamento para, 542-544, 565, 566-567
  felina, 367
  genética e, 539
  importância da pesquisa científica básica na, 544
  infecção diarreica por *Cyclospora* e, **735**
  infecções oportunistas e, 393
    infecções fúngicas, 330
  infecções por microsporídeos, 326
  infecções virais persistentes e, 383*t*
  métodos diagnósticos, 540-541
  mortes por, mundiais, 541
  nos cuidados de saúde, hospedeiros comprometidos e, 404
  origens da, 535
  período de incubação, 419*t*
  pesquisa em terapia gênica e, 539
  pneumonia por *Pneumocystis* como causa principal de morte, 319, 701
  portas de entrada da, 419*t*
  prevenção da, 542-544
  primeiro caso documentado de, 535
  progressão da infecção inicial pelo HIV para, 507, 537-539, 538*f*
  quimioterapia para, 542-543, 542*f*
  relato de casos e informação sobre a origem e disseminação da, 410
  símia, 367
  teste ELISA para detectar anticorpos do HIV, 278, 509, 540
  toxoplasmose do cérebro e, 539, 540*t*, 664
  vias de transmissão, 434, 541
Ajellomyces (*Blastomyces*) *dermatitidis*, 329*t*
Ajellomyces (*Histoplasma*) *capsulatum*, 329*t*
Alanina (Ala), fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
Alanina desaminase, 113*t*
Alanina racemase, 113*t*
Alarmonas, 217, 218*f*
  AMP cíclico como, 217, 218*f*
Albendazol, 557*t*, 567, 736, 738, 739, 741
Albumina, 114
Albuterol, 441*b*
Alcalinidade, crescimento microbiano e, 152
Alcaloides vegetais, modificados geneticamente, 250
Alcatrão de carvão, fenóis derivados de, 188
Alce, doença emaciante crônica (causada por príons), **630**
Alcoóis, 35, 35*t*
  como desinfetantes, **189**-190, 189*t*, 195*t*, 196*t*
  membrana plasmática danificada por, 87, 189
Álcool
  desnaturação enzimática por, 114
  enzimas em peroxissomos e, 101
  na coloração de Gram, 65-66, 65*f*, 83
Álcool desinfetante (isopropanol), 34
  como antisséptico/desinfetante, 189-190, 196*t*
Álcool isopropílico, 130*f*
Aldara (imiquimod), 566, 590, 764, 766*b*
Aldeídos, **192**, 196*t*
Alérgeno, **516**
Alergia a níquel, 525
Alergia ao látex, 525, 526*f*
Alergia, 516-526, 516*t*. *Ver também* hipersensibilidade
Alergias alimentares, 516, 520-521
Alergias ambientais, 516
Alergias de alimentos marinhos, 521
Alexandrium, 335, 343*t*
  maré vermelha e, **335**
  neurotoxina (saxitoxina) produzida por, 433
Alexidina, 188
Alface, surto de infecção pelo norovírus, 259*b*
Alfafa, relações simbióticas com micróbios e, 258
Alfa-glicosidase, 252*t*
Alfaproteobactérias, 290, 291*t*, 292-295, 293*f*, 294*f*
Alga marinha, tóxica, 335
Algas azuis-esverdeadas, nome errôneo de cianobactérias, 303
Algas de lagoas
  espuma formada por algas verdes filamentosas, 335
  Volvox, 5*f*
Algas fotossintéticas, 333*t*, 334
Algas marrons (kelp), 333*t*, 334
Algas marrons do Mar do Sargasso, 332
Algas verdes, 266*f*, 333*t*, 334*f*, 335
  plantas terrestres provavelmente se originaram de, 335
Algas vermelhas, 333*t*, 333*f*, 334-335
Algas, 2, **5**, 5*f*, 319, **320***f*, 332-337
  ágar derivado de, 158, 334
  características de, 5, 332-334, 333*t*, 333*f*, 334*f*
  celulose e, 37, 96
  cianobactérias denominadas anteriormente de, 303
  ciclo de vida de, 334, 334*f*
  classificação e, 334
  cloroplastos de, **101**, 135
  como biocombustível, 807
  como eucariotos, 72, 332
  como fotoautotróficos, 137-138, 138*f*, 332
  como recicladoras de dióxido de carbono, 14
  das paredes de piscinas, biofilmes e, 420
  de lagos, 5*f*
  diatomáceas, 333*t*, 333*f*, 335
  dinoflagelados (plâncton), 333*t*, 335, 335*f*
  doenças humanas causadas por, intoxicações e, 320*f*
  em liquens, 331, 332*f*
  engenharia genética e, 245
  estrutura celular, 5, 5*f*, 95*f*, 96
  estruturas vegetativas, 332-334
  filamentosas, 332, 333*f*
  fotossíntese e, 133, 138*t*, 331, 333*t*
  fusão do protoplasto para manipulação genética, 245
  hábitats de, 332, 333*f*
  identificação de, 332
  inserindo DNA estranho nas células de, 245
  kelp (algas marrons), 332, 333*t*, 333*f*, 334
  marrons, 333*t*, 334
  métodos reprodutivos, 5
  mofos aquáticos, 333*t*, 335
  morfologia de, 332
  multicelulares, 332-334, 333*f*, 334*f*
  necessidades nutricionais, 5, 333*t*, 334
  neurotoxinas produzidas por, 433
  oxigênio molecular da Terra produzido por, 337

papel na natureza, 337
patogênicas, 333*t*, 433
plâncton (dinoflagelados), 333*t*, **335**, 335*f*
semelhantes a fungos (oomicotas/ mofos aquáticos), 333*t*, 335-336, 336*f*
sulfato de cobre como algicida, 190, 196*t*
talos de, 332-334, 333*f*
toxinas produzidas por, 320*f*
unicelulares, 332, 333*f*
verdes, 266*f*, 333*t*, 334*f*, 335
vermelhas, 333*t*, 333*f*, 334-335
Volvox, 5*f*
Algina, 334
Algodoeiros, toxina de insetos geneticamente modificada colocada em, 257
Aliivibrio fischeri, 783*f*
produzindo a enzima luciferase, 54*b*
Alimentos enlatados
compotas caseiras, 180, 181-182
construção de latas de metal, 796*f*
esterilização comercial de, 177*t*, **177**, **795**-796, 795*f*, 796*f*
preservados por aquecimento, 180
tipos de resíduo em, 796-797
Alimentos enlatados
domésticos, 180, 181-182
industriais, 795-797, 795*f*
Aloenxertos, **530**
Alolactose, 214, 216*f*
Alphavirus, 378, 402*t*
provocando dengue, 402*t*
Alquilação, 192-193
Alúmen, como adjuvante para a eficácia do antígeno, 499
Alvejante (doméstico)
mecanismo de ação, 450
para desinfetar a água de beber, 189
para desinfetar o norovírus, 195*c*
Alvéolos, 676, 677*f*
Amanita phalloides (cogumelo cicuta verde), 432
Amanita spp., 329*t*
Amanitina, **432**
Amantadina, 556*t*, 565
Amastigota, 667
Ambientes aquáticos
bactérias encontradas em, 293, 295*f*, 298, 300
importância das algas para, 337
Ambientes hipotônicos, crescimento microbiano e, 153
Ambientes quentes, arqueias encontradas crescendo em, 265, 266*f*, 314, 314*f*
Ambientes salgados
crescimento microbiano e, 153, 161, 162*f*
halófilos extremos e, 4, **153**, 265, 266*f*, 314
Staphylococcus aureus e, 161, 162*f*
Amebas patogênicas, 339, 340*f*
Amebas, 4, 5*f*, **339**-340, 340*f*, 343*t*
micetozoários e, 4, 342, 344*f*
posição na árvore evolutiva, 266*f*
quats eficientes contra, 191
Amebastomas, 629*f*
Amebíase. *Ver* disenteria amebiana (amebíase)
Amebócitos, 429
Amendoim
aflatoxina e, 222, 432
alergias alimentares e, 521
Amicacina, 687
Amidos, 37
armazenado por algas verdes, 333*t*, 335
como carboidratos, 36, 37
fermentação, 132*t*
Amieiro, 776
Frankia e, 312
Amigdalite estreptocócica (faringite estreptocócica), 161, **678**, 678*f*, 681*b*
Amigdalites
causadas por *Streptococcus pyogenes*, 395
Streptococcus pyogenes e, 310
Amilase salivar, da saliva, digestão de amido e, 445
Amilases, 37, 240*f*
no malte, **800**
produção biotecnológica de, 804
Aminação, 141*f*, **142**
Aminas aromáticas, formadas por cocção em altas temperaturas, 224*c*, 228*c*
Aminas, aromáticas, formadas por cocção em altas temperaturas, 224*c*, 228*c*
Aminoácido de cadeia lateral (cadeia lateral tetrapeptídica), 82*f*
Aminoácido de ponte cruzada, 81, 82*f*
Aminoácidos alfa, 39, 40*f*
Aminoácidos, **39**-40, 40*f*, 41*t*
biossíntese de, 141-142, 141*f*
d, 40, 40*f*, 77, 81
encontrados em proteínas, 41*t*
estrutura de proteínas e, 42-45, 43*f*
estrutura de, 39-40, 40*f*
ligações peptídicas de, 42, 42*f*
metabolismo, coenzima em, 114*t*
mutações e seus efeitos sobre, 219-220, 220*f*
na biossíntese de proteínas, 141-142, 141*f*
na tradução (síntese proteica), 210-211, 212*f*-213*f*
no catabolismo de proteínas, 134*f*
porinas e, 81
testes bioquímicos de, 131, 134*f*
vias anfibólicas e, 142, 143*f*
2-Aminofluoreno (2-AF), 228*c*
Aminoglicosídeos, 555*t*, **560**
Aminopenicilinas, 558
2-Aminopurina, 221, 221*f*
Amoeba proteus, 340*f*
Amoeba sp., 267*f*
Amoebazoa, 343*t*
micetozoários, **342**
Amônia
como fonte de energia, 135, 137*f*, 139
em cloraminas, 189
Amonificação, **774**, 775*f*
Amostra de biópsia da pele, 618
Amostras de fezes
meios de enriquecimento e, 161, 276*c*, 278*c*
meios diferenciais e, 266*c*, 276*c*, 278*c*, 281*c*, 284*c*, 285*c*
teste de DNA nas fezes, 205*c*
Amostras do solo, meios de enriquecimento e, 161
Amostras fecais
enterococos e, 311
meios de enriquecimento e, 161, 276*c*, 278*c*
meios diferenciais e, 276*c*, 278*c*, 281*c*, 284*c*, 285*c*
teste de DNA nas fezes, 205*c*
Amoxicilina, 548, 554*t*, 558
AMP cíclico (cAMP), **216**-217, 217*f*, 218*f*, 342, 344*f*
AMP/ monofosfato de adenosina (nucleotídeo adenina), 44*f*, 45, 46
Ampicilina, 554*t*, 557*f*, 558
Ampligen, 633
Amplitude hospedeiros (viral), **359**-360
cruzamento de barreiras de espécies, 359-360, 364*b*
nichos ecológicos e, 363
AmpR (gene resistente à ampicilina), 243*f*, 248*f*, 249
AMPs. *Ver* Peptídeos antimicrobianos (AMPs)
Anabaena azollae, 777*f*
Anabolismo, **30**, **110**, 110*f*, 142-143
vias anfibólicas e, **142**-143, 143*f*
Anaeróbios
aeróbios vs., 127, 154
aerotolerantes, 155*t*, **156**
facultativos, **154**, 155*t*
meio de cultura para, 159, 159*f*
Anaeróbios
Anaeróbios aerotolerantes, 155*t*, **156**
Anaeróbios facultativos, **154**, 155*t*
fungos como, 321, 321*t*
Anaeróbios obrigatórios, **154**, 155*t*, 156, 159
meio de cultura para, 162*t*
Anafilaxia localizada, 516, **520**-521, 520*f*
Anafilaxia sistêmica (choque anafilático), 516, **517**-520
Anafilaxia, **516**-522, 517*f*
localizada, 516, **520**-521, 520*f*
mecanismo de, 517*f*
sistêmica, 516, **517**-520
Análogos de nucleosídeos, **221**, 221*f*, **566**
para tratar hepatite B, 728*b*
zidovudina para tratar HIV/Aids, 566
Análogos de nucleotídeos, tenofovir para tratar HIV/Aids, **566**
Anamorfos, **327**, 329*t*
Anaplasma phagocytophilum, 653
anaplasmose causada por, 653
Ixodes scapularis como carrapato vetor, 653
Anaplasma, 650*b*
Anaplasmose granulocítica humana / HGA, 410*f*, **653**
Anaplasmose, 650*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
Ancestrais universais, 266*f*, 268
Ancestrais, comuns, 266*f*, 268, 269
Ancilóstomos, 319, 349, 351, 352*t*, 735*f*, 737*b*, **738**, 738*f*
lavas penetram pela pele intacta, 418
Ancylostoma duodenale, 351, 352*t*, 737*b*, 738, 738*f*
Anel de contenção, proteção contra bioterrorismo e, 648*b*
Anel β-lactâmico, 554, 557, 558, 558*f*
destruição enzimática ou inativação do antibiótico e, 570-571
Anemia hemolítica, **524**
Anemia por deficiência de ferro, 738
Anemia, 417
Babesia microti provocando, 340
deficiência de ferro, 738
eritropoietina modificada para tratar, 252*t*
hemolítica, **524**
parvovírus B19 humano, 365*t*
Anestesia
hospedeiros comprometidos e, 404
injeções, infecção após (Foco clínico), 193*b*
Anfotericina B, 331*c*, 556*t*, 564, 564*f*, 627, 633*c*, 667
para infecções fúngicas, 699, 700, 701
produzida por *Streptomyces nodosus*, 550*t*
Ângstrom (Å), 52
Anidulafungina, 597
Animais
aborto espontâneo, *Campylobacter fetus* e, 302
bactérias do trato intestinal de, 299
células utilizadas para produzir vacinas virais, 239
classificação nutricional de, 138*f*
como quimio-heterotróficos, 138*f*, 140
como reino no Domínio Eukarya, 6, 265, 266*f*
como reservatórios de infecções, 399, 400*t*
estrutura celular (eucariotos), 72, 94-103, 95*f*
microinjeção de DNA estranho em, 245, 246*f*
parasitos de, 5. *Ver também* Parasitos
posição na árvore evolutiva, 266*f*
selvagens, microbiologistas veterinários e, 275*b*
transgênicos, 258*t*
vacinas de DNA aprovadas por, 496
vivendo na lama, 12
Animais de fazenda. *Ver também* Animais específicos
antibióticos na alimentação animal, 549, 552*t*, 561, 573*b*
ligados a doenças humanas, 573*b*

resistência aos antibióticos e, 573*b*
anti-helmintícos (ivermectina) para tratar, 567
como reservatórios de infecção, 400*t*
Animais sentinelas, testados para anticorpos contra arbovírus, 624
Animais transgênicos, 258*t*
"Animálculos," 6
Animalia (reino), **271**
fonte de energia , 271
no sistema de classificação de Linneu, 265
organismos incluídos no, 271
Ânion peróxido, **155**
Ânions superóxidos, **155**
Ânions, **27**, 32, 33
superóxidos, **155**
Anisaquíase (vermes do sashimi), 352*t*
Anisaquinos, 351, 352*t*
Anopheles (mosquito), como vetor de malária, 340, 341*f*, 343*t*, 353*t*, 400*t*, 402*t*, 664
Antagonismo
em antibióticos em combinação, **574**
microbiano, microbiota normal e, **391**-393
Antagonismo microbiano (exclusão competitiva), **391**-393
Antibiogramas, **569**
Antibiose, observação laboratorial de, 549, 549*f*
Antibióticos antifúngicos alilamina, 556*t*, **564**
antibióticos antifúngicos triazóis, **564**, 663
Antibióticos antimicrobianos, 554*t*, 559-560
Antibióticos azóis, 556*t*, **564**, 564*f*
Antibióticos de amplo espectro, **550**-551, 552*t*
infecções fúngicas oportunistas e, 330
microbiota normal destruída por, 391-393, 550, 561
superinfecções e, **550**-551
Antibióticos monobactâmicos, 554*t*, **559**
Antibióticos na alimentação animal, 549, 555*t*, 561, 573*b*
avoparcina, 573*b*
doenças humanas ligadas a, e segurança de, 573*b*
fluoroquinolonas, 573*b*
tetraciclinas, 552*t*, 555*t*, 561
vancomicina, 573*b*
Antibióticos peptídeos. *Ver* Peptídeos antimicrobianos (AMPs)
Antibióticos poliênicos, 556*t*, **564**, 564*f*
Antibióticos polipeptídeos, 554*t*, 559
Antibióticos β lactâmicos, 554-559, 557*f*, 559*f*
resistência a, 571
suscetibilidade de bactérias gram-negativas e, 85*c*
Antibióticos, **10**, 11, 66, 358, **549**. *Ver também* Medicamentos antimicrobianos
antagonismo em combinações de, **574**
antibacterianos, 554-559, 554-555*t*
antibiose e, 549, 549*f*
antifúngicos, 556*t*, 564-565
anti-helmínticos, 556*t*, 567
antimicobacterianos, 554*t*, 559-560
antiprotozoários, 556*t*, 567
antivirais, 556*t*, 565-567
assuntos de segurança, 573*b*, 574
bactérias gram-negativas e, 81, 85, 552*t*
bactérias gram-positivas e, 66, 552*t*
com atividade ribossomal, 91, 552, 560-562
comumente utilizados
contra fungos/vírus/protozoários/helmintos, 556-557*t*
dispostos por modo de ação, 554-555*t*
de amplo espectro, **550**-551, 552*t*
infecções fúngicas oportunistas e, 330
microbiota normal alterada por, 391-393, 550, 561
superinfecções e, **550**-551
de espectro estreito, **550**, 552*t*
derivados de micróbios, 109*b*, 238, 239, 241, 313, 549-550, 550*t*
descoberta de, 11, 11*f*, 548, 549-550
diarreia associada a, 427*t*
disbiose após uso de, doença inflamatória intestinal e, 518*b*
efluxo rápido (ejeção) de, 571
endotoxinas e, 428
espécie de *Streptomyces* produz muitos, 313, 549, 550*t*
esterilização de (por filtração), 183
exantemas induzidos por, 527*b*
futuro dos, 574-575
inativação enzimática de, 570, 570*f*
índice terapêutico e, 574
insensibilidade viral a, 359*t*
leucograma e, 441*b*
medicamentos em combinação, sinergismo e, 561-562, **563**, 563*f*, **574**, 574*f*
microbiota intestinal alterada por, 308, 391-392, 561
microbiota normal e, 391-393, 550, 561
modos de ação dos utilizados comumente, 551*f*, 554-555*t*
mutantes bacterianos desenvolvidos durante a terapia, 571, 572*f*
na alimentação de animais, 549, 552*t*, 555*t*, 561, 572, 573*b*
para o tratamento da acne inflamatória, **589**
para utilização nos alimentos como antimicrobianos, 192
resistência a, 11, 17-19. *Ver também* resistência a antibióticos
sinergismo nas combinações de, 561-562, **563**, 563*f*, **574**, 574*f*
superinfecções e, **550**-551
suscetibilidade a (Archaea/Bacteria/Eukarya comparados), 267*t*
teste de suscetibilidade, 187, 567-569, 756*b*
testes de sensibilidade, 568-569, 568*f*, 569*f*
testes de suscetibilidade microbiana, 567-569, 568*f*, 569*f*
uso incorreto/excessivo, 17, 232, 403-404, 572, 572*f*, 573*b*
como fator nas doenças infecciosas emergentes, 406
Anticódon, **211**, 212*f*
Anticorpo específico contra *Treponema pallidum*, 508
Anticorpos (imunoglobulinas), **57**, 58*f*, 276, 470, **472**-475, 473*f*, 474*t*
anticorpos totalmente humanos, **501**
antígenos intracelulares e, 479
antígenos T-dependentes e, **475**, 475*f*
antissoros e, **276**-277
antitoxinas (contra exotoxinas) produzidas por, 426
bloqueio, 521
células B (linfócitos B) e, 475-477, 476*f*
citotoxicidade e, 477, **478**, 478*f*, 484-485, 488*f*
classes de, 473-475, 474*t*. *Ver também* Imunoglobulinas (Ig)
como proteínas globulinas, 39, 472
diversidade de, 477
em imunidade passiva artificialmente adquirida, 486*f*, 487
endotoxinas e, 428, 429*t*
especificidade de, 475, 476, 477, 479
estrutura de, 472-473, 473*f*, 474*t*
humanizado, **501**
imunidade humoral e, **469**. *Ver também* Imunidade humoral
meia-vida de um anticorpo injetado, 487
monoclonais, 252*t*, 373, **501**-503, 502*f*, 510, 511*f*, 528, 533, 534*c*, 802
neutralização e, 477, **478**, 478*f*
opsonização e, 477, **478**, 478*f*
papel do sangue no, 637
primeiros produzidos na infecção, 474*t*, 486, 486*f*
proteases de IgA e, **423**
resposta primária a um antígeno, 486
sítios de ligação de antígenos, 472, 478, 478*f*
teste sorológico e, 276-278, 279*f*
tipo de reagina, 760
titulação de anticorpos, **486**, **504**-505, 504*f*
transferência pela placenta de, 473, 474*t*, 486
variação antigênica e, **423**
vírus e, 361-362, 368
Anticorpos bloqueadores, 521
Anticorpos de cadeias pesadas, 472, 473*f*, 474*t*
Anticorpos humanizados, **501**
Anticorpos monoclonais (AcMs), **501**-503, 511
como ferramenta para administração de terapias para o câncer, 511, 533
em testes de gravidez caseiros, 510*f*
fermentação industrial utilizada na fabricação, 802
hibridoma e, **501**, 502*f*
humanizado, **501**
inteiramente humano, **501**
no diagnóstico/terapia médica, 501-503, 502*f*, 511
para tratar artrite, 528
para tratar infecção viral, 373
para tratar rejeição imunológica de tecidos, 534*c*
produção de, 502*f*
quiméricos, **501**
Anticorpos monoclonais quiméricos, **501**
como imunossupressores, 531
Anticorpos tipo reaginas, 760
Anticorpos totalmente humanos, **501**
Antígeno de superfície para hepatite B (HBSAg), 727, 729
Antígeno de transplante específico do tumor (TSTA), **381**
Antígeno dependente de células T, **475**, 475*f*
Antígeno H, **78**
Antígeno P, 373
Antígeno protetor, 644
Antígeno T, **381**
Antígenos de histocompatibilidade, **528**
principal complexo de histocompatibilidade (MHC) e, **528**
Antígenos endógenos, **483**
Antígenos extracelulares, na imunidade humoral, 475, 485*f*, 488*f*
Antígenos independentes de células T, 477*c*, **477**, 477*f*, 496
Antígenos intracelulares, imunidade celular e, 479, 488*f*
Antígenos livres (extracelulares), 475
ativação de células B e, 475, 475*f*
na imunidade humoral, 475, 488*f*
Antígenos, **57**, 468, **469**, **471**-472, 472*f*
antígeno H, **78**
antígeno T, **381**
citotoxicidade e, 477, **478**, 478*f*
como vacinas, **487**
endógenos, **483**
epítopes e, **472**, 472*f*, 475
extracelulares (livres), ativação de células B e, 475, 475*f*
haptenos e, **472**, 472*f*
intracelulares, 479, 488*f*
microscopia por fluorescência e, 57
neutralização por anticorpos, 477, **478**, 478*f*
número reconhecido pelo sistema imune humano, 477

opsonização por anticorpos, 477, **478**, 478*f*
polissacarídeo O funcionando como, 81
principal complexo de histocompatibilidade e, **475**-476, 475*f*, 488*f*, **528**
protetores, 644
receptores de células T e, 470
resposta imune primária a, 486, 486*f*
resposta imune secundária a, **485**, 486*f*
resultados da ligação anticorpo-antígeno, **477**-479, 478*f*
sítios de ligação, 472, 473*f*
superantígenos, 427*t*, 427, 471, 515
T dependente, **475**, 475*f*
T independente, **477**, 477*f*, 496
transplante de tumor específico (TSTA), **381**
variação antigênica e, **423**
Antimetabólitos, 551*f*, 553, 555*t*, 563
Antissepsia, 177*t*, **177**
Antissépticos, 187-191
alcoóis, **189**-190, 189*t*, 195*t*, 196*t*
alexidina, 188
bacitracina, 550*t*, 559, **559**
bactérias capazes de crescer em, 191, 191*f*
bifenóis, **188**, 188*f*, 195*t*, 196*t*
biguanidas, 188, 196*t*
Cepacol, 191, 196*t*
cloraminas, 189
Cloreto de mercúrio, 190
clorexidina, 188, 196*t*
cobre, 190, 196*t*
desinfetantes vs., 177
dióxido de cloro, 189, 193
eficiência de vários, 191, 191*f*
fenóis/fenólicos, 188, 188*f*, 195*t*, 196*t*
gás de cloro, 189
halogênios, **188**-189, 196*t*
hexaclorofeno, 187*f*, 188, 188*f*
iodo, 188, 195*t*, 196*t*
iodóforos, **188**
isopropanol, 189-190
Lysol, 188
mercúrio, 190, 196*t*
metais pesados, 190, 190*f*, 196*t*
peróxido de hidrogênio, 194, 196*t*, 197*t*
pHisoHex, 188
prata, 190, 190*f*
prata-sulfadiazina, 190, 196*t*
Purell, 189
quats, 87, 187*f*, **191**, 191*f*, 195, 195*t*, 196*t*
sabão e, 191
Surfacina, 190
triclosan, 188, 188*f*, 196*t*, 562
Zephiran, 190, 191, 191*f*, 193*b*, 196*t*
zinco, 190
Antissoro, **276**-277, **487**, 614
Antitoxinas, **426**, 429*t*, **496**, 506
testes de neutralização e, 506, 506*f*
Antraz cutâneo, **644**-645, 644*f*, 649*b*
virulência do, 420
Antraz gastrintestinal, 420, **645**, 649*b*
Antraz inalado (pulmonar), **645**, 649*b*
virulência de, 420
Antraz pulmonar (inalado), 420, **645**, 649*b*
Antraz, 427*t*, **644**-646, 644*f*, 649*b*
agente causador descoberto, 9-10, 394, 644
causado por *Bacillus anthracis*, 10, 77, 231, 309, 394, 400*t*, 420, 427*t*
Cipro (ciprofloxacina) para tratar, 562, 645
como doença infecciosa notificável, 410*f*
como doença zoonótica, 400*t*
como uma arma biológica, 309, 646, 648*b*
cutâneo, 420, **644**-645, 644*f*, 649*b*
diagnóstico de, 57, 646
endósporos de, 92, 644-646
gás de dióxido de cloro para fumigar, 193
gastrintestinal, 420, **645**, 649*b*
impressão digital de DNA, armas biológicas e, 255
inalado (pulmonar), 420, **645**, 649*b*
portas de entrada e, 419, 420, 644-645
reservatórios de infecção para, 400*t*
transmissão devido ao, 400*t*
vacina para seres humanos, 645-646
vacinação do gado e, 645
virulência do, 77, 420, 421, 644
Aparato lacrimal, **443**-444, 443*f*
lágrimas e defesas imunes inatas, 443-444, 463*t*
Aparelho de Golgi, 95*f*, **100**, 100*f*
APCs. *Ver* Células apresentadoras de antígenos (APCs)
Apicomplexa, 340-341, 341*f*, 343*t*
oocistos de, **338**, 340
produção de ovos da formiga do fogo e, 337
Aplasia tímica (síndrome de DiGeorge), 533, 534*t*
Aplicações científicas, da tecnologia do rDNA, 253-256
Aplicações industriais da microbiologia, 794, 801-807
antibióticos, 802
micróbios utilizados na produção, 239, 241, 313, 549, 805
biocombustíveis, **807**
biotecnologia, **802**. *Ver também* Biotecnologia
conservação de alimentos, 795-801
farmacêuticos, 805, 805*f*
fontes alternativas de energia, 806-807
fontes de energia renovável, 806-807
futuro de, 807
micróbios como produtos industriais, 806
micróbios de detecção química, 806
produção de cobre, 805-806, 805*f*
produtos comerciais microbianos, 803-806
produtos de aminoácidos, 803-804
produtos do ácido cítrico, 804
produtos enzimáticos, 803, 804
tecnologia da fermentação, 802-803
vacinas, 805. *Ver também* Vacinas
vitaminas, 804-805
Apodrecimento vegetal, *Erwinia* como causa de, 300
Apoptose, 447*t*, **483**-484, 483*f*, 484*f*
Aquaporinas, 88, 88*f*
Aquecimento
aquecimento em alta temperatura, aminas que formam, 224*c*
corantes/coloração e, 65, 66, 68
de inflamação, 453
perdido na produção de energia, 140
reação anabólica/catabólica e liberação de, 110*f*, 111
velocidades de reação, **111**
Aquecimento global, **773**
doenças infecciosas emergentes, 407
Ar, teoria da geração espontânea, micróbios e, 6-7
Arachnida (classe), 351, 353*t*
Aracnoide, 608, 609*f*
Arbovírus, 215*b*, 378, 628*b*
encefalite causada por, 624-626, 626*f*, 628*b*
Arcabouço de açúcar-fosfato do DNA, 204, 207*t*, 242, 242*f*
Archaea (domínio), **4**, 5, **265**, 266*f*, 267*t*, 291*t*, **291**, 314, 314*f*
Domínio Bacteria vs., 267*t*
Domínio Eukarya vs., 267*t*
extremófilas, **314**
halófilas extremas, 4, **153**, 265, 266*f*, 272*f*, 314
termófilas extremas (hipertermófilas), 4, **152**, 265, 266*f*, 272*f*, 291*t*, 314, 314*f*
metanogênicas, 4, 265, 266*f*, 272*f*, 291*t*, 314
relações filogenéticas, 266*f*, 272*f*
Archaeplastida, 333*t*
Arenaviridae, 366*t*
Arenavirus, 366*t*
Arenavírus, 661
como arma biológica potencial, 648*b*
Arginina (Arg), 41*t*
Armadilhas de ovos, 659*b*
Armas biológicas, 255, 256, 260, 646, 648*b*
Bacillus anthracis como possível, 309, 646, 648*b*
Brucella como possível, 644, 648*b*
detectores de armas biológicas, 24, 648*b*, 648*f*
listas de armas biológicas (bactérias/vírus) em potencial, 648*b*
nanotecnologia e, 256
tularemia como possível, 642, 645*b*
varíola e, 591, 648*b*
Armas, micróbios como. *Ver* Armas biológicas
Armazenamento de informação, biológica, 204. *Ver também* Genética
Arqueia halofílica, 75*f*
Arqueias acidófilas, 314
Arqueias nitrificantes, 314
Arqueias termofílicas, temperaturas de crescimento ideal, 152, 314
Arqueias, **4**, 265-266, 266*f*, 267*t*, 291*t*, 314, 314*f*
acidófilas, 314
coloração de Gram e, 83
evolução e, 266, 268*f*, 272*f*
extremófilas, **314**. *Ver também* Halófilas extremas; Termófilas extremas (hipertermófilas)
halófilas, 75*f*
morfologia de, 83, 314, 314*f*
necessidades nutricionais de, 314
nitrificantes, 314
origens de, 266, 268*f*, 272*f*
paredes celulares de, 4, 83, 265, 267*t*, 314
termófilas, temperatura de crescimento ideal e, 152, 314
arranjo 9 + 0, microtúbulos, 102
arranjo 9 + 2, microtúbulos, 96, 97*f*
Arranjos celulares
em algas, 333*t*
em procariotos, 72, 73-75, 76*f*, 96*t*, 321*t*
Arsênico, como um veneno enzimático, 115
Arsênico/derivados do arsênico, 10, 114, 115
Artefatos
mesossomos como, **87**
preparação de espécimes e, 61
Artemisinina, 567, 666
Arthroderma (*Trichophyton*), 329*t*
Articulações, artificiais, biofilmes e, 16
Artrite
gonorreica, 754
psoriática, **528**
reumatoide, 441*b*, 453, 471*b*, 482, 501, **527**, 530
séptica, *Haemophilus influenzae* causando, 301
Artrite psoriática, **528**
Artrite reumatoide (AR), 453, **527**, 530
anticorpos monoclonais para tratar, **501**
células TH17 e, 482
contagem de leucócitos e, 441*b*
fator de necrose tumoral e, 501
interleucina 12 para tratar, 471*b*
testes para doenças de imunoscomplexos, 462*b*
Artrite séptica, *Haemophilus influenzae* como causa de, 301
Artroconídios, **324**, 324*f*, 329*t*
em *Ceratocystis ulmi*, 324
em *Coccidioides immitis*, 324, 699
Artrópodes, 319, **320***f*, **351**-353, 353*t*. *Ver também Artrópodes específicos*
Alfavírus transmissíveis por, 365*t*
carrapatos e chatos, 353*t*, 587*b*, 597-598, 598*f*

como vetores, 320*f*, 351-353, 351*f*, 353*t*
doenças transmissíveis, 400*t*
métodos de transmissão, 401, 402*t*
hospedeiros virais, 365*t*
mosquitos e vírus do Oeste do Nilo, 215*b*, 215*f*, 351*f*, 353, 625, 628*b*
piolhos (pediculose), **598**, 598*f*
Árvore evolutiva
o sistema de três domínios, 265, 266*f*
Thermotoga e, 266
Árvores
ascomiceto *Cryphonectria* parasitica e castanheiras, 331
carvalho, *Phytophthora ramorum* e, 336
castanheira, *Cryphonectria* parasitica e, 331
Ceratocystis ulmi como causa de doença do olmo holandês, 331
pau-brasil, *Phytophthora ramorum* e, 336
que produzem terapias anticancerígenas, 330
Árvores de *Eucalyptus*, infectadas por *Phytophthora cinnamoni*, 336
Ascaridíase, 353*t*, 737*b*, **738**-739, 739*f*
Ascaris lumbricoides, 349-350, 352*t*, 737*b*, 738-739, 739*f*
Ascaris, 349, 735*f*
Asclepius, 12, 12*f*
Asco, 327, 327*f*
Ascomicetos, 327, 327*f*
Ascomycota (fungos), 271*f*, 327, 327*f*, 329*t*, 600*b*
Ascósporos, **327**, 327*f*
Ashbya gossypii, 805
Asma, 516, 516*t*
anticorpos monoclonais para tratar, **501**
células TH17 e, 482
como reação alérgica, 520
hipótese de higiene e aumento da, 520
leucotrienos e, 517
Asparagina (Asn), fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
Aspartame (NutraSweet), 803
Aspergillus flavus, 732, 737*b*
aflatoxina produzida por, 222, **432**
Aspergillus fumigatus, 701
Aspergillus niger, 322*f*, 324*f*, 804
renina geneticamente modificada e, 258*t*
utilizada para produzir ácido cítrico para alimentos/bebidas, 330
Aspergilose, 330, 564, **701**
Assepsia, **178**
Atazanavir, 542*f*, 543, 566
Aterosclerose, 15
Aterros
biossensores bacterianos para detectar patógenos/poluentes, 783*b*
degradação de substâncias químicas sintéticas em, 779
Ativação do complemento. *Ver* Sistema complemento
Ativação do sistema complemento, 478*f*, **479**
Ativador do plasminogênio tecidual, 252*t*
Atividade antitumoral de vírus oncolíticos, 360
Atividade metabólica, como determinação do número de bactérias, 172
Átomos de metal, em metaloproteínas, 43
Átomos, **25**-30
configuração eletrônica de, **26**
elementos químicos e, 25-26, 26*t*
estrutura de, 25-26, 25*f*
formação de moléculas por, 27-30
ATP
distribuições/concentração de, microscopia confocal e, 59
estrutura de, 46, 46*f*
fotofosforilação e, 126
geração de, 118-119
geração quimiosmótica de, 125-126, 127*f*
glicólise e, 119, 120*f*, 121
ligações de alta energia de, 117, 118
na fotossíntese, 134-135, 136*f*
necessidades para a produção de, 135-136, 137*f*
no ciclo de Calvin-Benson, 137*f*
nos processos de transporte ativos na membrana, **89**
papel da mitocôndria na produção de, 101
quebra de, 110, 110*f*
reações anabólicas e, 110, 110*f*
reações de oxidação-redução e, 118
rendimento da fermentação, 130*f*, 131*f*, 132*t*
rendimento da respiração aeróbia, 128*t*, 129*f*, 132*t*
rendimentos da respiração anaeróbia, 126-127, 132*t*
síntese de, 110, 110*f*
necessidades de fósforo, 154
necessidades de nitrogênio, 154
utilização de micróbios para, 140
vias catabólicas e, 110, 110*f*, 117
vias metabólicas e, 108*b*, 119
vírus e, 359, 359*t*
volutina para sintetizar, 91
ATP sintase, 125, 126, 126*f*, 127*f*
Atraente (sinais quimiotáticos), 78
Atripla, 543, 566
Augmentin, 558
Aumento da permeabilidade, **453**
Auramina O, 56-57
Aureomicina (clortetraciclina), 555*t*, 561
produzida por *Streptomyces aureofaciens*, 550*t*
profilática, para psitacose, 701*c*
Autismo, vacinações na infância e medo de, 683*b*
vacina MMR e, 500
Autoclaves, 180, **795**, 795*f*
Autoclaves/autoclavar, **180**-182, 181*f*, 186*t*
endotoxinas e, 429*t*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
indicadores de esterilização, 181, 182*f*
príons não inativados por, 195
relações temperatura/pressão em, 180, 181*t*
tamanho do recipiente e eficácia de, 181, 182*t*
Autoenxertos, **530**
Autoinoculação, 583
Autorreconhecimento vs. sem autorreconhecimento, 469, 483, 486, 488*f*
complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e, 475, 529
doenças autoimunes e, **526**-528
rejeição de transplante e, 529
rejeição hiperaguda e, 531
seleção tímica e, 526
tolerância do sistema imune do feto e, 529
Autotróficos (litotróficos), **136**, 140
no ciclo do carbono, 773
Avanço da varicela, **592**
Avery, Oswald T., 13, 45, 227
Aves domésticas
bactérias *Salmonella* no trato intestinal de, 299
cólera aviária causadas por *Pasteurella*, 301
como reservatórios de infecção, 400*t*
subtipos de vírus *influenza* A e, 16, 364*b*
transferência de resistência a cefalosporinas de *E. coli* para *Salmonella enterica* em, 573*f*
Aves marinhas, mineração de fósforo por, 778
Avoparcina, 573*b*
AVPs (proteínas antivirais), **460**, 461*f*
Azeitonas, fermentação utilizada na produção de, 800
Azida sódica, resistência a bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
Azidotimidina (AZT), 556*t*, 566
como análogo de nucleosídeos, 221
Azitromicina, 555*t*, 561, 599*b*, 602, 757, 761
Neisseria gonorrhoeae resistente à, 756*b*
para uretrite não gonocócica, 766*b*
Azlocilina, 558
AZT (azidotimidina/zidovudina), 556*t*, 566
como análogo de nucleosídeos, 221
Aztreonam, 554*t*, 559
Azul de metileno, corante, 65, 67*f*, 68*t*

B

Babesia microti, 340, 343*t*, 650*b*, 668
Babesiose, 343*t*, 353*t*, 650*b*, **668**
como doença notificável nacionalmente, 410*f*
BabyBIG, 616
BAC (cromossomo bacteriano artificial), 254*f*
Baccillariophyta, 333*t*
Bacillales, **309**-310, 309*f*
Bacillus amyloliquefaciens, enzima de restrição *Bam*HI na tecnologia do rDNA, 242*t*
Bacillus anthracis, 24*f*, 75*f*, 309, 427*t*, 644-646
cápsula de, 40*c*, 77, 421
caso clínico, 25*c*, 40*c*, 42*c*, 46*c*
como arma biológica, 309, 646, 648*b*
experimentos de Koch com, 10, 394, 644
impressões digitais de DNA, 255
isotiocianato de fluoresceína para corar, 57
método de reservatórios/transmissão, 400*t*
portas de entrada e, 419, 420
toxinas de, 231, 427*t*, 644
virulência e, 77, 420, 421, 644
Bacillus cereus, 309
coloração de endósporos e, 67*f*
gastrenterite causada por, **724**, 726*b*
temperatura do refrigerador e crescimento de, 151*f*
Bacillus coagulans, capaz de crescimento em alimentos enlatados, 797
Bacillus licheniformis
divisão binária em, 164*f*
no ciclo de nitrogênio, 775*f*
Bacillus sphaericus, sobreviveu em âmbar fossilizado por milhões de anos, 268
Bacillus subtilis
bacitracina derivada de, 550*t*
endósporos e, 93*f*
engenharia genética e, 250
via das pentoses-fosfato, 121
Bacillus thuringiensis israelensis, 806
em mosquito dunks, 659*b*
Bacillus thuringiensis, 309, 309*f*
borboletas Monarca e, 260
Pseudomonas fluorescens modificada para produzir toxina Bt, 258, 258*t*
toxina Bt e, 257, 258, 258*t*, 309, 806
reações alérgicas humanas à, 260
vendido industrialmente, 806
Bacilo/bacilos, **73**, 74, 74*f*, 291*t*, 309, 309*f*
Bacilos únicos, **74**, 74*f*
Bacitracina, 109*b*, 551*f*, 554*t*, **559**, 562
Baço, 448*f*, 449
na produção de anticorpos monoclonais, 502*f*
remoção de, imunidade humoral e, 484*c*, 534
resposta imune e, 481*c*, 484*c*
Bacteremia, **397**
associada a cuidados de saúde, 404*t*, 405
análise epidemiológica de, 411*b*
como doença infecciosa emergente, 406*t*

enterococos resistentes à vancomicina e, 406*t*
Staphylococcus aureus resistente à meticilina e, 406*t*
Staphylococcus aureus resistente à vancomicina e, 406*t*
Bacteria (domínio), 266*f*, 270, 271*f*, 272*f*, **291**
características especiais selecionadas de filos/gêneros, 291*t*
classificação de procariotos, 270
Domínio Archaea vs., 267*t*
Domínio Eukarya vs., 267*t*
relações filogenéticas e, 265-269
Bactérias álcool-ácido resistentes, 66, 67*f*, 68*t*, 83
Bactérias atríquias, 77
Bactérias bioluminescentes, *Aliivibrio fischeri*, 54*b*
Bactérias com bainha, 295, 295*f*
Bactérias com células talo, 291*t*, 293, 294*f*
Bactérias da cavidade oral, 709
Bacteroides, 306
espiroquetas, 307, 307*f*
Fusobacterium, 307
Streptococcus mutans, 77, 133*c*, 135*c*, 311, 420, 430, 709-711, 710*f*
Bactérias de formato esférico, 73
Bactérias de formato retangular, 75*f*
Bactérias de frutificação, 54*b*, 54*f*, 302, 302*f*
Bactérias de importância industrial
lactobacilos, 310
micróbios na mineração, 239
Bactérias de reversão/reversoras, 224, 225*f*
Bactérias devoradoras de carne, 277, 585-586, 585*f*
Bactérias do ácido láctico (LAB), 128-129, 310, 445
fabricação de vinho e, 800
Bactérias do lago, 293, 785. *Ver também* Microbiota de água doce
Bactérias do solo, 316
actinomicetos, 312-313
Azomonas e, 298
Azospirllum, 292-293
Azotobacter, 298
Burkholderia pseudomallei, 295
Enterobacter, 300
Klebsiella, 300
Pseudomonas, 296-298
rizóbias e, 293-294
Streptomyces, **313**
Bactérias em forma de L, **84**
Bactérias em formato de bastonetes, 4*b*, 73, 74
Bactérias entéricas, **299**-301
bacteriocinas produzidas por, 299
como microbiota normal do intestino grosso, 299
importância clínica das, 299
pili sexuais especializados e, 229*f*, 299
testes bioquímicos para identificar, 273-276, 276*f*, 277*f*, 299
Bactérias espiraladas, **73**, 74, 75*f*
Bactérias estreladas, 75, 75*f*
Bactérias filamentosas, 291*t*, 303, 312, 313, 313*f*
como habitantes do solo, 312
como método reprodutivo, 164, 313
contagens de placa e, 172
Bactérias fixadoras de nitrogênio, 292-293, 294, 298, 303, 775-776
de vida livre, 776
simbióticas, 776
Bactérias fotossintéticas anoxigênicas, 92, **137**, 138*t*, 138*f*, 291*t*, 304, 304*f*, 304*t*
Bactérias fotossintéticas de oxigênio, **137**, 138*t*, 138*f*, 303, 303*f*, 304*t*
Bactérias fotossintéticas, 4, 137-138, 138*t*, 138*f*, 291*t*
anoxigênicas, 92, **137**, 138*t*, 138*f*, 291*t*, 304, 304*f*, 304*t*
cianobactérias, 133, 135, 291*t*, 303, 303*f*, 304*t*
necessidades enzimáticas por, 92
oxigênicas, 291*t*, 303, 304*t*
resumo de características selecionadas, 304*t*
Bactérias fusiformes, 306-307, 306*f*
Bactérias gigantes
Epulopiscium, **308**-309, 308*f*, 315
Thiomargarita namibiensis, 315
Bactérias gram-negativas não proteobactérias, 302-307
Bactérias gram-negativas, 65*f*, **66**, 291*t*, 292-307
bactérias gram-positivas vs., 66, 77, 83, 84*t*
características de, 84*t*, 194-195
choque endotóxico causado por, 428
colonizando dutos de água, contêineres de laboratório, 433*c*, 433*f*
conjugação em, 228
desinfetantes eficientes contra, 191, 191*f*
fímbrias de, **79**-80, 80*f*
flagelos de, 77, 78*f*
gêneros de não proteobactérias, 291*t*, 302-307
gêneros de proteobactérias como, 291*t*, **292**-301. *Ver também* Proteobactérias
infecções associadas aos cuidados de saúde, 403-404, 403*t*
lipídeo A e, 81
lipopolissacarídeo (LPS) de, 66, **81**, 82*f*, 428, 442
medicamentos antimicrobianos que inibem, 552*t*
paredes celulares, 81, 82*f*, 83
mecanismo de coloração de Gram e, 83, 84*t*
soluções hipotônicas e, 89
resistência aos biocidas químicos, 194-195
suscetibilidade à citólise e, 458
via de Entner-Doudoroff e, 121
Xanthomonas campestris, 801*b*
Bactérias gram-positivas com alto G + C, 272*f*, 291*t*, 312-313
Bactérias gram-positivas com baixo G + C, 272*f*, 291*t*, 308-311
Bactérias gram-positivas, 65*f*, **66**, 291*t*, 308-313
Actinobacteria, 291*t*, 308, 312-313
alta proporção G + C, 272*f*, 291*t*, 312-313
antibióticos derivados de, 550*t*
bactérias gram-negativas vs., 66, 77, 83, 84*t*
baixa proporção G + C, 272*f*, 291*t*, 308-311
características de, 84*t*
conjugação em, 228
desinfetantes eficientes contra, 191, 191*f*
endósporos e, **92**-94, 93*f*
Firmicutes, 291*t*, 308-311
flagelos de, 77, 78*f*
infecções associadas a cuidados de saúde e, 403, 640
medicamentos antimicrobianos que inibem, 552*t*
paredes celulares, 81, 82*f*
mecanismo de coloração de Gram e, 83, 84*t*
posição na árvore evolutiva, 266*f*
relações filogenéticas, 272*f*
resistência a biocidas químicos, 194
resistência à citólise e, 458
resistência à destruição física, 84*t*
Bactérias gram-variáveis, 83
Bactérias homolácticas (homofermentativas), 129
Bactérias intestinais
equilíbrio ecológico e, 299
genes resistentes a antibióticos em, 393
normal, 299-301, 306, 392*t*, 709
Bactérias intracelulares obrigatórias, meio de cultura e, 160
Bactérias *Lactococcus*, 783*b*
Bactérias microaerófilas/microaerofílicas, 155*t*, **156**, 160, 302
Bactérias monomórficas, **75**
Bactérias não sulfúricas
definidas, 304
verdes, **138**, 138*f*, 272*f*, 291*t*, 304*t*, **304**
Bactérias nitrificantes, 92, 294, 774, 775
Bactérias parasitos, 393
Brucella, 294
Rickettsias, 293
Bactérias patogênicas, 291*t*. *Ver também bactérias específicas*
plasmídeos codificando proteínas que aumentam, 231
temperaturas da geladeira e, 151*f*, 152, 183
Bactérias pleomórficas, **75**
Actinobacteria e, 312
micoplasmas e, 311
Bactérias predadoras (de outras bactérias), 301
Bactérias púrpuras não sulfurosas, **138**, 138*f*, 304*t*, **304**
gamaproteobactérias e, 304
Bactérias púrpuras sulfurosas, 133, 138, 304*t*, **304**, 304*f*, 776, 780
alfaproteobactérias e, 304
Bactérias púrpuras, 137, **137**, 138*t*, 138*f*
Bactérias que sofrem brotamento, **164**, 293, 294*f*
Hyphomicrobium e, 293, 294*f*
planctomicetos e, 306
Bactérias resistentes ao calor (termodúricas), 182, 191
Bactérias simbióticas fixadoras de nitrogênio, 776
Bactérias simbióticas, 258, 292
Carsonella ruddii, 315
Rhizobium modificado geneticamente e, 258
rizóbias e, 294
Wolbachia e, 295, 297*b*
Bactérias sulforredutoras, 301
Bactérias sulfoxidantes, 295
Bactérias sulfúricas, definidas, 304. *Ver também* Bactérias verde sulfurosas
Bactérias termodúricas
higienizadores ácido-aniônicos e, 191
pasteurização e, **182**
Bactérias termofílicas
deterioração de alimentos e, 177, 796
Thermus aquaticus como, 243
Bactérias vegetativas
dessecação e, 184
formação de endósporos, 92-93, 93*f*
pressão elevada para controle, 184
temperaturas de congelamento e, 184
Bactérias verdes não sulfúricas, **138**, 138*f*, 291*t*, 304*t*, **304**
relações filogenéticas, 272*f*
Bactérias verdes sulfúricas, 133, 138, 291*t*, 304*t*, **304**, 776, 780
características, comparadas, 304*t*
relações filogenéticas, 272*f*
vesículas de cloróbio de, 138
Bactérias verdes, 137, 138*t*, 138*f*
Bactérias/bactérias, 2, **3**-4, 5*f*, 72-94, 290-318
álcool-ácido resistentes, 66, 67*f*, 68*t*, 83
coloração e, 66-67, 67*f*, 68*t*
alimentos estragados por, vs. por mofos, 330
amplitude de pH e crescimento de, 152
anatomia, 4, 76*f*
atípica, 83
dano à, 83-85
estruturas fora da parede celular, 75-85, 76*f*
estruturas no interior da parede celular, 76*f*, 85-94
paredes celulares, 80-85, 82*f*
tamanho/forma/arranjo, 73-75, 76*f*
atividades benéficas, 13-14
biofilmes, porcentagem existente em, 73. *Ver também* Biofilmes
biorremediação e, 14, 31*b*
cepas de, **270**
classificação de, 270, 271*f*

classificação nutricional de, 4, 136-140, 138*f*
coloração de, 65-68, 68*t*
como controladoras de pragas, 14
como domínio no sistema de três domínios, 265
como domínio, 5, **265**, 266*f*, 267*t*
como indicadores carcinogênicos, 223-225, 225*f*
como quimio-heterótrofos, 138*f*, 140
como recicladores de carbono, 14
como recicladores de nitrogênio, 14
conjugação em, 13, **228**-232, 229*f*, 230*f*
contração/colapso de, 89
degradadoras de óleo, 31*b*
doenças infecciosas emergentes causadas por, 406*t*
em alimentos, doses de radiação necessária para matar, 797*t*
endósporos formados por. *Ver* Endósporos
evolução de, 266, 266*f*, 267*t*, 268-269, 269*f*
fermentação e, 8, 120*f*, **127**-131, 132*t*
filamentosas. *Ver* Bactérias filamentosas
flagelos de. *Ver* Flagelos/flagelo
formas de, 4, 5*f*, 73-75, 74*f*, 75*f*
  genética e, 75
formas L de, **84**
fotossintéticas. *Ver* Bactérias fotossintéticas
fototróficas, oxidação de sulfeto de hidrogênio por, 776
fungos vs., 321, 321*t*
gigantes, 308-309, 308*f*, 315
glicocálice de, 75-77
gram-negativas, 65*f*, **66**, 82*f*, 83, 84*t*, 292-307. *Ver também* Bactérias gram-negativas
gram-positivas, 65*f*, **66**, 81, 82*f*, 83, 84*t*, 308-313. *Ver também* Bactérias gram-positivas
mecanismo de coloração de Gram, 83
membrana plasmática (citoplasmática), 85-87, 86*f*
metabolismo, 107-148. *Ver também* Metabolismo (microbiano)
métodos de identificação, 272-285
  por coloração diferencial, 273
  por métodos de identificação rápida, **276**, 277*f*
  por morfologia da célula, 273
  por sorologia, 276-278, 278*f*, 279*f*
monomórfico, **75**
movimentos de, 77-78, 79*f*
mutações em, 18*c*
na hierarquia taxonômica, 270, 271*f*
no solo, 773
nomenclatura química e, 270
origem de, 266, 266*f*, 267*t*, 268-269, 269*f*
parasitos, 293, 294, 393
pH de, 62
pleomórficas, **75**
preparação de espécimes para microscopia, 62-65
processo de pasteurização e, 8
produção de algodão e, 3*b*, 37
produtoras de ácido acético, 132*t*, 293
quorum sensing e, 54*b*, 156, 157
recombinação genética em, **226**-233
representações iniciais, 6, 7*f*
reprodução em, 4, 163-164, 164*f*
resistência a antibióticos. *Ver* Resistência a antibióticos
resistência a biocidas químicos, 194-195
simbióticas, 94*b*, 258
soluções osmóticas e, 88-89, 89*f*
tamanho de, 12, 73-75, 96*t*
teoria dos germes das doenças e, 9-10
termodúricas, **182**, 191
termofílicas, 177, 243, 796
teste de Ames utilizado para identificar carcinogênicos/genotoxinas, **223**-225, 225*f*, 228*c*
testes bioquímicos e, 131-133, 134*f*, 273-276
testes de identificação rápida para, **276**, 277*f*
transformação genética em, 226-228, 227*f*, 228*f*
tratamento de esgoto utilizando, 14
utilizadas experimentalmente para identificar mutantes, 223, 224*f*, 225*f*
utilizadas primeiro em pesquisas genéticas, 13
virulência de, **67**, 77
vírus comparados a, 359, 359*t*, 360*f*
Bacteriocinas, 39, **231**, 299, 575
  antagonismo microbiano e, 391-392
  nisina e, 192
  produzidas por *Escherichia coli*, 391-392, 445
Bacterioclorofilas, 135, 138, 138*t*
Bacteriófago f2, tamanho do, 360*f*
Bacteriófago lambda, 367*f*
  ciclo lisogênico e, 371-372, 371*f*
Bacteriófago M13, tamanho de, 360*f*
Bacteriófago MS2, tamanho de, 360*f*
Bacteriófago T4, tamanho de, 360*f*
Bacteriófago T-par, 55*f*, 363*f*
  multiplicação viral e, 369-371, 370*f*
Bacteriófagos (fagos), **229**, 231*f*, 278, 280*f*, **360**, 430
  bacteriófagos T-pares, 55*f*, 363*f*, 369-371, 370*f*
  bibliotecas de fagos, 246*f*
  codificação de patogenicidade e, 430
  como vírus complexos, 362, 363*f*
  cultivo de, 363, 367*f*
  enzimas de restrição e, **241**
  fagos de DNA, 229, 241, 369-372, 370*f*, 371*f*
  lisogenia, prófagos e, 430
  lisozima de fagos, **369**, 371
  multiplicação de, 369-373, 373*t*
    comparados a vírus animais, 373*t*
  placas virais formadas por, 363, 367*f*
  reprodução e, 229, 231*f*
  tamanho dos selecionados, 360*f*
  terapia de fagos, 360, 575
  tipagem de fagos, **278**-279, 280*f*, 714
  transdutores, 229, 231*f*
Bacteriologia, **12**
Bacteriostase, **177**
Bacteroidetes, 291*t*, **306**
Bainha, do Bacteriófago T-par, 363*f*, 370*f*
Balamuthia mandrillaris, 615*b*, 630
Balamuthia, 339-340, 343*t*
Balantidium coli, 342, 343*t*
Baleias
  piloto, morbilivírus de cetáceos (CM) e, 275*b*
  vírus *influenza* A e, 16, 364*b*
Baleias piloto, vírus CM e, 275*b*
Bancos de sangue, 730*b*
Bang, Olaf, 380
Banheiros, fungos capazes de crescer em, 325
Banhos ultrassônicos, teste para endotoxinas, 429*c*, 433*c*
Barbeiro (*Triatoma*), 338, 343*t*, 352*f*, 353*t*, 402*t*, 662
Barr, Yvonne, 381, 655
Barreira hematencefálica, **608**, 609*f*, 627
Barreiras das espécies
  cruzamento com o vírus A da gripe, 364*b*
  troca antigênica e, 364*b*
Bartonella henselae, 294
  doença da arranhadura do gato e, 294, 400*t*, 406*t*, **647**, 647*f*, 649*b*
  reservatório de infecções para, 400*t*
  síndrome da fadiga crônica e, **633**
  transmissão devido a, 400*t*
Bases nitrogenadas
  alterações em, 221. *Ver também* Mutações
  normal, vs. análogos de nucleosídeos, 221, 221*f*
Bases nitrogenadas (adenina/timina/citosina/guanina), 45, 46*f*, 204
Bases vs. ácidos, **32**-34, 33*f*
Bases, nucleotídeos, 44*f*, 45
  alterações na sequência de, 219. *Ver também* Mutações
  complementares, 44*f*, 45, 204
  desnaturação de enzimas por, 114-115
Basídio, **327**
Basidiomicetos. *Ver* Basidiomycota (basidiomicetos)
Basidiomycota (fungos em clava), 327, 328*f*, 329*t*
Basidiósporos, **327**, 328*f*
Basiliximabe (Simulect), 531
Basófilos, 446*f*, 447*t*, **447**, **516**-517, 516*f*
  anticorpos IgE e, 475
  coloração e, 446
  descrição/função, 440*t*
  em reações de hipersensibilidade, 516-517, 517*f*
  histamina liberada por, 447, 453
  no leucograma, 441*b*
Bassi, Agostino, 9
Baylisascaris procyonis, 350, 352*t*, 406*t*
Bdellovibrio bacteriovorus, 301*f*
Bdellovibrio, **301**
Beadle, George W., 13
Bebidas alcoólicas
  fermentação e, 8, 132*t*, 800-801
  micróbios utilizados na produção de, 800
Bebidas destiladas, 800
Beggiatoa alba, 296
Beijerinck, Martinus, 13
BenzaClin, 589
Benzamycin, 589
Benzoato de sódio, 191, 192
Benzonidazol, 663
Benzopireno, como mutagênico de mudança de fase, 221-222
Berçários de hospitais, surtos de impetigo (pênfigo neonatal) em, 583
Berg, Paul, 13
Bergey´s Manual of Determinative Bacteriology, 273
Bergey´s Manual of Systematic Bacteriology, 270, 273
  descrição de cepas e, 274
  sequenciamento de rRNA e base para, 290
  sistema filogenético como base para, 290
Betadine, 188
Betaferon, para tratar esclerose múltipla, 460-461
Beta-hemólise, 161, 161*f*
Beta-oxidação
  de vazamentos de petróleo/óleo, 131
  no catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*
Betaproteobactérias, 291*t*, 292, 294, 295-296, 295*f*, 296*f*, 297
Bexiga urinária, 747, 747*f*, 748*f*
Bezerros, colostro e, 486
bGH (hormônio de crescimento bovino), 258, 258*t*
Biblioteca de plasmídeos, 246*f*
Biblioteca gênica. *Ver* Bibliotecas genômicas
Bibliotecas
  biblioteca de fagos, 246*f*
  cDNA, 247
  genômicas, **246**-247, 246*f*
  plasmídeos, 246*f*
Bibliotecas de fagos, 246*f*
Bibliotecas genômicas, **246**-247, 246*f*
Bicamada lipídica, 85, 86*f*
  difusão simples através da, 87, 88*f*
  osmose através da, 88-89, 88*f*
Bifenóis, **188**, 188*f*, 195*t*, 196*t*
  endósporos, micobactérias e, 195*t*
Biguanidas, **188**, 196*t*
Bile, maioria dos micróbios destruída pela, 418

Bioadição, **779**
Bioarmas. *Ver* Armas biológicas
Biocidas, **177**. *Ver também* Agentes antimicrobianos
  biofilmes e, 178
Biocombustíveis, **807**
Bioconversão, **806**
Biodiesel combustível, derivado de algas, 807
Bioestimuladores, usos na biorremediação, 31*b*
Biofilmes, **16**, 16*f*, 54*b*, **156**-157, 157*f*, 202*f*, **420**-421
  aderência e, **420**-421
  autoclave, endotoxinas e, 433*c*
  bactérias do cólera, 718
  cateteres e, 16, 16*f*, 150*c*, 157, 162*c*, 170*c*, 172*c*, 421, 581, 582*f*
  comportamento de grupo em, 54*b*
  crescimento de *P. aeruginosa* em, 452, 588
  crescimento/sobrevida bacteriana e, 149
  evasão de fagócitos e, 452
  exemplos de, 420
  fibrose cística e, 157
  fúngicos, dificuldade em tratar infecções fúngicas devido a, 601*b*, 601*f*
  gênero *Streptococcus* e, 202*b*
  gênero/spp. de *Burkholderia* e, 433*c*
  glicocálice e, 77, 420
  implantes médicos e, 16, 16*f*, 77, 527*b*
  indutor (sinalizador químico) e, 54*b*
  microscopia de varredura acústica e, 59, 60*f*, 64*t*
  motilidade por deslizamento, **80**
  no tratamento do esgoto, 787
  nos dentes e gengivas, 156, 157, 202*b*
  nos reservatórios de água hospitalares, 72
    gênero/spp de *Legionella* e, 690
  P. fluorescens e cateteres internos, 172*c*
  papel da fímbria na formação, 79
  patogenicidade, 420-421
  placa dentária como, 77, 156, 420, 709
  que levam à doença, 54*b*, 421
  quorum sensing e, 54*b*
  resistência a agentes antimicrobianos e, 178, 421
  resistência antibiótica e, 16, 156, 421
  resistência antimicrobiana, 178
  respiradouros hidrotermais de grandes profundidades e, 153*b*
  válvulas cardíacas e, 157, 421
Bioinformática, **253**-**254**
Biologia molecular, **13**
  dogma central da, *202b*
Biologia, molecular, **13**
  dogma central da, **202***b*
Bioluminescência, **781**, 781*f*
  via química da, 54*b*
Biomassa, **806**
Bioplásticos, 3*b*
Bioquell, 194
Biorreatores na fermentação industrial, **802**, 802*f*
Biorremediação, **14**, **779**, 779*f*
  vazamentos de óleo, 31*b*, 779
Biossensores (bacterianos), 802
  para detectar poluentes/patógenos, 783*b*
Biossensores bacterianos, 783*b*
Biossíntese, 140-142
  integração da via metabólica e, 142, 143*f*
Biossólidos, 788
Biotecnologia, **14**, 238-263, **239**, **802**. *Ver também* Tecnologia do DNA recombinante (rDNA)
  alteração do genoma bacteriano usando, 202*b*
  ferramentas de, 241-244. *Ver também* Reação em cadeia da polimerase (PCR)
    enzimas de restrição, **241**-242, 242*t*, 242*f*, 243*f*
    mutagênese sítio-dirigida, **241**
    seleção artificial, **241**
  temas de segurança, 258-260
  temas éticos, 260
  vetores, 242-243, 243*f*. *Ver também* Vetores
Bioterrorismo, 591, 644, 646, 648*b*. *Ver também* Armas biológicas
  detectores de bioarmas, 24, 648*b*, 648*f*
  lista de armas biológicas em potencial, 648*b*
Biotina, 114*t*, 154
Biovares (biotipos), **277**, **300**
Bishop, J. Michael, 381
Bismuto, *H. pylori* e, 66*b*
Blastoconídias, **324**, 324*f*
Blastomicose norte-americana (blastomicose), 401, 564, **701**, 702*b*
Blastomicose, **701**, 702*b*
  anfotericina B para tratar, 564
  transmissão aérea e, 401
Blastomyces (Ajellomyces) dermatitidis, 329*t*
  blastomicose causada por, 701, 702*b*
Blefaroespasmo, 617
Boca de trincheira (gengivite ulcerativa necrosante aguda), 712*b*, **712**
Boca, microbiota normal da, 15*f*, 301, 314, 392*t*, 765
Boceprevir, 556*t*, 565
Bolas de algodão, antissépticos quat neutralizados por, 193*b*
Bolba (treponematose endêmica), 434, **758**
  estratégias de tratamento, 622*t*
Bolhas (lesões), **581**, 582*f*
Bolhas/formação de bolhas, 484, 484*f*
Bolsa de esporos (esporângio), 324*f*, 335, 336*f*
Bolsa periodontal, 711*f*, 712
Bombas de prótons, 125, 126, 126*f*, 127*f*
Borboletas Monarcas, 260
Borboletas, Monarca, 260
Bordetella bronchiseptica, 275*b*
Bordetella pertussis, 295-296, 492*f*, 638*b*, 681, 682*f*
  Caso clínico, 493*c*, 497*c*, 500*c*, 503*c*, 508*c*, 511*c*
  coqueluche causada por, 296, 406*t*, 410*f*, 419*t*, 681-684, 684*f*, 702*b*
  doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
  evasão do sistema-complemento por, 459
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 419*t*
  vacina, 494*t*, 495*t*
Borracha sintética, 250
Borracha, sintética, 250
Borrelia burgdorferi. *Ver também* Doença de Lyme
  artrópode vetor da, 402*t*
  doença de Lyme causada por, 278, 279*f*, 400*t*, 402*t*, 650*b*, 651
  filamentos axiais de, 78
  reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Botox, 617
Botulismo infantil, **616**
Botulismo por ferida, **616**
Botulismo, 92, 427*t*, **614**-617, 632*b*. *Ver também Clostridium botulinum*
  como caso especial de intoxicação, 713
  como doença infecciosa nacionalmente notificável, 410*f*
  diagnóstico de, 616, 616*f*
  encontrado no solo, 399, 614
  feridas, 616
  incidência de, 616
  métodos caseiros de preparação de conservas e, 182, 616*f*
  na primeira infância, **616**
  nitritos ativos contra, 192, 196*t*
  refrigeração e, **616**
  sintomas, 427*t*, 614
  tratamento de, 616-617
Bradizoítos, na toxoplasmose, 663*f*, 664
Brentuximabe, 533
Brevibacterium, como microbiota normal da pele, 392*t*
Broca do milho europeia, 258
Broca do milho, europeia, 258
5-Bromouracil, 221, 221*f*
Bronchialis, impressão digital de DNA e, 281
Broncopneumonia estreptocócica, 397
Broncopneumonia, 689
  estreptocócica, 397
Bronquiolite, **681**
Bronquíolo, 677*f*
Bronquite, **681**
  Haemophilus influenzae como causa de, 301
Bronzeadores, câncer de pele e, 222
Brucella abortus, 644
Brucella ceti, 275*b*
Brucella melitensis, 644
Brucella suis, 644
Brucelose (febre oscilante), 294, 452, **643**-644, 649*b*
  como doença infecciosa notificável, 410*f*
  como zoonose, 400*t*, 643
  período de incubação, 419*t*
  portal de entrada, 419*t*
  portal de saída, 434
  reservatórios de infecção para, 400*t*
  teste de aglutinação direta para diagnosticar, 504
  transmissão devido à, 400*t*
BSE (encefalopatia espongiforme bovina), **17**, 195, 383, 406*t*, 630*f*, **631**-632
Bubões, **638**
  de peste bubônica, 649, 649*f*
Bunyaviridae, 366*t*, 383*t*
Bunyavirus, 661, 662*b*
  vírus EC (vírus da Encefalite da Califórnia), 366*t*, 625, 626*f*, 628*b*
Burkholderia cepacia, equipamento hospitalar, desinfetantes e, 295
Burkholderia pseudomallei, 270, 295, 693, 702*b*
Burkitt, Denis, 655
Bursa de Fabricius, 469
Butanediol, 130*f*
Butanol, 2, 130*f*, 132*t*, 807
Butenafina, 596
Byssochlamys fulva, ascósporos resistentes ao aquecimento produzidos por, 796

C

Cabeça polar de fosfolipídeos, 38*f*, 39, 85, 86*f*
Cabelo
  da membrana mucosa nasal,**444**, 463*t*
  micoses cutâneas e, 329
  secreções oleosas e, 444
Cacau
  fermentação utilizada na produção de, 800
  Phytophythora infestans infecta, 336
Cachectina, 428. *Ver também* Fator alfa de necrose tumoral (TNF-α)
Cachorros
  Capnocytophaga canimorsus e, 469*c*, 470*c*, 474*c*, 481*c*, 484*c*
  casos relatados de raiva em, 624*f*
  como reservatórios de infecção, 400*t*
  mordidas, 624*f*, 649*b*
    Pasteurella multocida e, 301, 646
  nematódeo do guaxinim e, 350
  tênia *Echinococcus granulosus* em, 348, 349*f*, 352*t*
  tinha e, 596
  Toxocara canis e, 350, 352*t*
  vacina da cinomose canina, 252*t*
  vacinados contra leptospirose, 307
  verme do coração em, 351, 351*f*
Cadeia alimentar, oceânica, 781
Cadeia de transmissão, procedimento de relato de caso e, 409-410

Cadeia de transporte de elétrons, **118**, **123**-125, 125*f*, 127*f*
catabolismo e, 134*f*
em células procarióticas, 123, 127*f*
fosforilação oxidativa e,**118**, **125**
mitocondrial, 123, 125*f*, 126
na fotossíntese, 135, 136*f*
na respiração celular, 120*f*
nas células eucarióticas, 123, 127*f*
síntese/saldo de ATP e, 125-126, 126*f*, 127*f*, 128*t*
Cadeia de união, 473, 474*t*
Cadeia lateral tetrapeptídica, na parede celular bacteriana, 80-81, 82*f*
Cadeias leves de anticorpos, 472, 473*f*, 474*t*
Cadeias polipeptídicas, na tradução do DNA, 211, 212*f*-213*f*
Caderina, 423
Cães da pradaria
praga endêmica para, 651
varíola de macacos e, 591
Café, fermentação utilizada na produção de, 800
Cal
cloreto de, 176, 189
sulfato de cobre misturado à, como fungicida, 190
Calafrios e febre, 455
Calazar (leishmaniose visceral), 650*b*, 667
Cálcio (Ca)
como cofator, 113
inibição enzimática e, 116
necessidades de crescimento microbiano, 154
número atômico/peso atômico, 26*t*
Cálculo total de amplificação, **53**
Caldo nutriente, **159**
Caliciviridae, 365*t*, 732
Camada de limo, **77**, 96*t*, 293*f*. *Ver também* Biofilmes
cateteres e, 16*f*, 581, 582*f*
Camada de ozônio na atmosfera, raios UV e, 222
Câmara hiperbárica, para tratar a gangrena gasosa, **646**
Câmaras anaeróbias, 159, 160*f*
cAMP (AMP cíclico), **216**-217, 217*f*, 218*f*
produzido por amebas, 342, 344*f*
Campos eletromagnéticos, na esterilização do plasma, 193, 197*t*
Campylobacter fetus, 302
Campylobacter jejuni, 302, 573*b*, 573*f*
gastrenterite causada por, **722**, 726*b*
Camundongo pelado
para cultura do bacilo da hanseníase, 533*f*, 617
para pesquisa em transplantes e, 533
Camundongos
anticorpos monoclonais e, 501, 502*f*, 503
como modelo de estudo na replicação viral, 367
cultura de vírus em, 363
do campo, como reservatórios de infecção, 400*t*
modificado geneticamente para fazer híbrido murino humano, 501
pelados (sem pelos), utilizados em pesquisa, 533, 533*f*, 617
veadeiros, como reservatórios de infecção, 400*t*
Canais lacrimais, 443, 443*f*
Canal alimentar, 708. *Ver também* Trato gastrintestinal (GI)
Canamicina, 687
concentração inibidora mínima (CIM) de, 569*f*
resistência, 233*f*
Câncer colorretal, 205*c*, 220*c*, 224*c*, 228*c*
Câncer de fígado
vacina e, 533
vírus da hepatite B e, 381, 383*t*
Câncer de mama
anticorpos monoclonais (Herceptin) para tratar, 533
triagem genética e, 254
Câncer gástrico, 302
exotoxinas como causa de, 427*t*
Helicobacter pylori e, 722
Câncer nasofaríngeo, vírus Epstein-Barr e, 657
Câncer ovariano, Taxol modificado geneticamente utilizado para tratar, 252*t*
Câncer. Ver também Carcinogênicos
adenocarcinomas, **380**
anticorpos monoclonais para tratar, **501**
associado à Aids, 540*t*
colorretal, 205*c*, 220*c*, 224*c*, 228*c*
da próstata, vacina e, 533
de estômago, 302, 427*t*, 722
de mama, 254, 533
de pele, exposição à luz UV e, 222
descoberta do interferon e, 13
DNA antissenso explorado como terapia genética, 251
do colo do útero. *Ver* Cânceres do colo do útero
fator alfa de necrose tumoral e, 533
fígado, 381, 383*t*, 533
genotoxinas e, 428
imunoterapia para, **532**-533
infância, linfoma de Burkitt, 365*t*, 381, 643*b*, **655**-656, 656*f*
interferons para tratar, 460
interleucina 12 e, 471*b*
interleucinas para tratar, 252*t*
leucograma e tratamento para, 441*b*
linfócitos atacando a célula cancerosa, 515*f*
linfócitos T citotóxicos (CTLs) destroem, 532, 532*f*
macrófagos ativados destroem, 532
microscopia acústica para estudar, 59, 64*t*
mutações do DNA e, 220*c*
mutagênicos carcinogênicos, 223, 228*c*
ovariano, 252*t*
papilomavírus humano e, 376, 381, 383*t*, 763-764
porcentagem conhecida causada por vírus, 381
resposta do sistema imune ao, 532-533, 532*f*
sarcoma de Kaposi, 18, 365*t*, 375, 410*f*, 460, 534, 539, 540*t*
sarcoma, **380**
terapia viral e, 360
transformação celular e proliferação, 381, 532
transformação das células cancerosas, 381, 532
vacinas, 533
vírus da hepatite B (HBV) causando, 381
vírus de Epstein-Barr (EB) provocando, 381
vírus e, 365*t*, 372, 380-382
Cânceres do colo do útero, 756
papilomavírus humano (HPV) causando, 381, 383*t*, 763-764
vacinas HPV (Gardasil e Cervarix), 252*t*, 381, 533, 764
Cancidas (caspofungina), 556*t*, 564
Cancro mole (cancroide), **761**, 766*b*
Cancro, **758**-759, 759*f*
Cancroide (cancro mole), **761**, 766*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
Haemophilus ducreyi como causa de, 301, 761
Candida albicans, 322, 324, 324*f*, 329*t*, 597*f*
antibióticos e crescimento excessivo de, 391, 550
candidíase causada por, 330, **596**-597, 597*f*, 764*b*, 765
como levedura que sofre brotamento, 322, 597*f*
como microbiota normal
da boca, 765
da vagina, 392*t*, 748
em diabéticos, 596
em pacientes com HIV/Aids, 539, 540*t*, 596
infecções cutâneas causadas por, 432
microbiota normal como defesa contra, 391, 445
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
superinfecções, 561
Candida krusei, 596
Candida tropicalis, 596
Candidíase (infecção por leveduras), 330, **596**-597, 597*f*, 764*b*, 765
Candida albicans causando, 330, 596-597, 597*f*, 764*b*, 765
exantema causado por, 584*b*
fluconazol para tratar, 597
miconazol para tratar, 596
oral (sapinho), 330, **596**, 597*f*, **765**
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
vulvovaginal, 330, **765**
Candidíase oral (sapinho), 330, **596**, 597*f*, **765**
Candidíase vulvovaginal, 330, **765**
Cânfora, bactérias que usam como fonte de energia/carbono, 231
Canhão de genes, 245, 246*f*
para injetar vacinas, 496
Canibalismo, kuru e, 631
Cano, Raul J., 268, 281
Canos de água
Burkholderia formando biofilmes nos, 433*c*
crescimento bacteriana em, 94*c*
Legionella e, 298
formação de biofilmes, 690
CAP (proteína ativadora catabólica), 216, 217, 218*f*
Capacidade de autorreplicação, vetores de DNA e, 242-243
Capacidade revisora da DNA-polimerase, 208-209
Capilares linfáticos, 448-449, 449*f*
relação com as células dos tecidos, capilares sanguíneos, 449*f*
Capilares linfáticos, 638, 639*f*
Capilares sanguíneos, relação com os capilares linfáticos, células teciduais, 449*f*
Capnocytophaga canimorsus, 469*c*, 470*c*, 474*c*, 477*c*, 481*c*, 484*c*
Capnófilos, **160**
Capreomicina, 687
Capsídeos (virais), **361**, 361*f*, 362*f*, 363*f*, 370*f*
Capsômeros, virais, **361**, 361*f*, 362*f*
Cápsula de ácido hialurônico, em estreptococos do grupo A, 585
Cápsulas (bacterianas), **67**, **75**-**77**, 76*f*, 96*t*, 421
anticorpos e, 421
ativação do complemento evitada por, 458-459
coloração de, 67, 67*f*, 68*t*, 75
como exemplos de antígenos T-independentes, 477, 477*f*
de *Haemophilus influenzae*, 421
de *Klebsiella pneumoniae*, 67*f*, 421
de *Streptococcus pneumoniae*, 226-227, 227*f*, 421, 430, 452, 496
de *Yersinia pestis*, 421
do *Bacillus anthracis*, 40*c*, 77, 421
fagocitose e, 77, 421
patogenicidade e, 421, 434*f*
vacinas que têm como alvo, 496
virulência de patógenos e, 77, 226-227, 421, 452
Caramujos, de água corrente, 352*t*
Carbapenemas, 554*t*, **558**-559, 575*c*
alergia à penicilina, 520
destruição enzimática ou inativação de, 570-571
Carbenicilina, 558
Carboidratos simples, 36
Carboidratos, **36**-37
micróbios, fotossíntese e, 14
vias anfibólicas e, 143, 143*f*
Carbonato, respiração anaeróbia e, 126
Carbono (C)
configuração eletrônica, 26*t*
crescimento microbiano, 154
em compostos orgânicos, 34
fonte de, micróbios classificados por, 138*f*
na formação do metano, 28, 29*f*

número atômico/peso atômico, 26*t*
peculiaridade do, 31
quimio-heterotróficos e, 154
recicladores bacterianos de, 14
Carbono alfa, 39
Carboxipenicilinas, 558
Carboxissomos, **92**
Carbúnculo, **583**
Carcinogênicos, **223**-225
Helicobacter pylori e, 302
identificando substâncias químicas, 223-225, 225*f*
mutagênicos de mudança de fase como, 222
nitrosaminas, **192**
teste de Ames e, **223**-225, 225*f*, 228*c*
Cardiolipina, 760
Cardiotoxinas, 426
Carga de partículas subatômicas, 25
Carga viral plasmática (CVP), **540**-541
Caribu, liquens e, 332
Cáries dentárias (queda de dentes), 110*c*, 157, **709**-711, 710*f*, 712*b*
Bacteroides e, 306
Fusobacterium e, 307
Streptococcus mutans e, 77, 133*c*, 135*c*, 311, 420, 430, 709-711, 710*f*
Cariogamia, **324**, 325*f*, 327*f*
Carne "sarampenta", 348
Caroteno, 333*t*
Carotenoides, 141
Carragenana, 334
Carrapatos, 55*f*, 343*t*, 353*t*
como artrópodes, 320*f*
como reservatórios de infecção, 400*t*, 650*b*
como vetores, 351*f*, 353, 353*t*, 402*t*, 651-652, 652*f*
do gado, 693
Ehrlichia transmissível por, 293
espécies de *Dermacentor*, 353*t*, 654, 654*f*
espécies de *Ornithrodorus*, 353*t*
espécies *Ixodes*, 340, 351*f*, 353*t*, 402*t*, 651-652
ivermectina eficaz contra, 567
Lone Star, 653
Rickettsia transmissível por, 293
Carsonella ruddii, 315
Carvalho, *Phytophthora ramorum* infectado por, 336
Cascas de elétrons, 25, 25*f*, 26*t*, **26**
Cascata de proteínas complemento, 456, 459*f*
Caseína, **799**
Caspa, 581
Caspofungina (Cancidas), 556*t*, 564
Castanheiras, ferrugem fúngica por *Cryphonectria parasitica*, 331
Catabolismo de carboidratos, **119**-131
fermentação, 120*f*, **127**-131
formação de gases e, 131, 134*f*
glicólise, 119, 121
respiração celular, 120*f*, 121-127
Catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*, 134*f*
Catabolismo, **30**, **110**, 110*f*
carboidratos, **119**-131, 134*f*. *Ver também* Catabolismo de carboidratos
lipídeos, 131, 133*f*, 134*f*
proteínas, 131, 134*f*
vias anfibólicas e, **142**-143, 143*f*
vias catabólicas, **108***b*
Catalase, 101, 155*t*, **155**
peróxido de hidrogênio e, 101, 194
Catalisadores, **111**-112
Catapora (varicela), 365*t*, 375, 382, 586*b*, **591**-592, 592*f*
como doença contagiosa, 396
como doença infecciosa notificável, 410*f*
como doença transmissível, 396
exantema causado por, 382, 586*b*
herpes-vírus humano 3 (herpes-vírus varicela-zóster) e, 591
período de incubação, 419*t*, 591
porta de entrada, 419*t*, 591
porta de saída, 434
síndrome de Reye, complicação de, **591**
surto de varicela , **592**
vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 592
Catelicidinas, produzidas por neutrófilos/macrófagos/epitélio, 462
Cateteres
biofilmes e, 16, 16*f*, 157, 421, 581, 582*f*
infecções associadas a cuidados de saúde e, 157, 404*t*, 411*b*
infecções do trato urinário e, 404*t*, 749
Staphylococcus epidermidis e, 581, 582*f*
Cateteres internos
biofilmes e, 16*f*, 157, 421, 581, 582*f*
Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium* e, 311
prata incorporada aos, 190
Cateteres intravenosos (IV)
bacteremia associada aos cuidados em saúde e, 404*t*, 405, 411*b*
P. fluorescens (Caso clínico), 150*c*, 162*c*, 170*c*, 172*c*
Cateteres IV. *Ver* Cateteres intravenosos (IV)
Cateteres urinários
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 404, 404*t*, 405, 749
número de pacientes infectados por RSA relacionado a, 411*b*
Cateterização
intravenosa, 404*t*
urinária, 404*t*
Cátions, **27**, 32, 33
Cauda, do bacteriófago T-par, 363*f*, 370*f*
Caudas não polares de fosfolipídeos, 38*f*, 39, 85, 86*f*
Caulimoviridae, 385*t*
Cavalos
antitoxinas de, 506
antraz e, 309
casos relatados de raiva em, 624*f*
como reservatórios de infecção, 400*t*
encefalite equina ocidental em, 365*t*, 624, 628*b*
encefalite equina oriental em, 624, 628*b*
vacina de DNA contra o vírus do Oeste do Nilo aprovada para, 496
vírus da gripe A e, 16, 364*b*
Cavidade tuberculosa, 686*f*
Caxumba, **724**-725, 725*f*, 733*b*
como doença infecciosa de notificação, 410*f*
CBM (concentração bactericida mínima), **568**-569
CCR5 (correceptores de quimiocina), 536, 539, 542*f*, 543, 566
CD (grupos de diferenciação) de células T, **481**
CDC (Centers for Disease Control and Prevention), **410**
estimativas de infecções associadas aos cuidados de saúde pelo, 402, 403*t*, 404*t*
estratégia de precauções universais, 541
prioridades para doenças infecciosas emergentes, 407
Programa WASH (Water, Sanitation and Hygiene), 721*b*
recomendações para controle de infecções hospitalares, 405
Cefaclor, 555*t*
Cefalosporinas, 551*f*, 554*t*, **559**, 716
agrupadas por geração, 555*t*
bactérias gram-positivas e, 66
destruição enzimática ou inativação de, 570-571
estrutura de, comparada à penicilina, 559*f*
história de alergia à penicilina e, 527*b*
para gonorreia, 766*b*
para tratar a meningite, 615*b*
para tratar infecções de estafilococos, 2*c*
peptideoglicanos e, 97
síntese da parede celular inibida por, 551*f*, 554*t*, 559
Cefalotina, 527*b*, 554*t*, 555*t*
produzida por *Cephalosporium*, 550*t*
Cefamdole, 555*t*
Cefepime, 555*t*
Cefixime, 554*t*, 755
Cefoxitina, para doença inflamatória pélvica, 757, 766*b*
Ceftazidime, 555*t*, 694
Ceftriaxona, 390*c*, 411*b*, 755, 761
para o cancro, 766*b*
resistência de *Neisseria gonorrhoeae* à, 756*b*
Cegueira
Acanthamoeba causando, 339
ceratite herpética causando, 603
oftalmia neonatal causando, 602, **754**
tracoma causando, 306, 602, 602*f*
Cegueira do rio (oncocercariose), 622*t*
Célula Hfr (alta frequência de recombinação), **229**, 230*f*
células apresentadora de antígenos (APCs), 475, 480-484, 480*f*, 481*f*
células dendríticas como, **480**, 481*f*
macrófagos ativados como, **480**
Células B, **448**, **469**, 476*f*
anticorpos IgD e, 474, 474*t*
anticorpos IgM e, 475, 476-477
anticorpos monoclonais e, **501**, 502*f*
antígeno T-dependente e, **475**, 488*f*
ativação de, 475-477
baço e, 484*c*
cancerosas, 501, 502*f*
como células de memória, 476, 476*f*, 485, 486*f*, 488*f*
como células plasmáticas, 476, 476*f*, 485, 488*f*
descrição/função, 440*t*
diferenciação de, 470*f*, 476, 476*f*, 477
em hospedeiros comprometidos, 404
imunidade humoral e, 475-477, 476*f*, 477*f*
linfócitos e, 447*t*
localização dos linfonodos de, 448, 638-639
seleção clonal de, 475-477, 476*f*
Células bacilares, 4
Células cálice, da escada rolante de cílios, 444*f*
Células cancerosas
células natural killer (NK) podem destruir, 484
transformação e, **381**, 532
Células ciliadas, 444*f*
Células com alta frequência de recombinação (Hfr), **229**, 230*f*
Células com micropregas. *Ver* Células M (células com micropregas)
Células de camundongos, produtos produzidos modificados geneticamente em, 252*t*
Células de defesa da imunidade inata, 463*t*
células *natural killer* (NK), 440*b*, 440*t*, 446*f*, **447**-448, 447*t*, 463*t*, **484**, 485*t*
fagócitos, 440*b*, 447*t*, **449**-452, 451*f*, 463*t*, 637
Células de Kupffer, 449
Células de Langerhans /Langerhans DC, 480
Células de mamíferos em culturas
eritropoietina (EPO) modificada geneticamente e, 252*t*
fator estimulador de colônias (CSF) modificado geneticamente e, 250
fibrose cística e , 252*t*
interferons modificados geneticamente e, 252*t*
modificado geneticamente para o hospedeiro vírus, 250
vantagens para preparar produtos de genes estranhos, 250
Células de memória, 476*f*, 493
de células B, 475*f*, 476, 476*f*, 485
de células T, 482
imunológicas, 485, 486*f*
reações de hipersensibilidade retardada e, 525
Células de Paneth, 709
defensinas liberadas por, 709

Células de tecidos, relação aos capilares linfáticos, capilares sanguíneos, 449*f*
Células dendríticas (DCs), 440*t*, 446*f*, 447*t*, **447**, **480**, 480*f*, 484*c*
  como células apresentadoras de antígenos, 480, 480*f*
  infecção por HIV em, 536, 537*f*
  na segunda linha de defesa, 442
  peptídeos antimicrobianos (AMPs) e, 463
Células do mieloma, na produção de anticorpos monoclonais, 502*f*
Células doadores em transferências gênicas, **226**, 226*f*, 228*f*
Células efetoras, 468
Células endoteliais, 443
Células epiteliais, 580
  da pele, 443
  de membranas mucosas, 443
Células espermáticas, citometria de fluxo para separar masculinas e femininas, 508-509
Células espiraladas, 4
Células eucarióticas, **4**, 72, **73**, 94-103, 95*f*
  ancestrais, 102
  arranjo do DNA de, 73, 96*t*
  artrópodes como vetores e, 351*f*-352*f*, 353*t*
  características que distinguem, 73
  células procarióticas vs., 96*t*, 102
  classificação de, 5-6, 266*f*, 270-271, 271*f*
  como veículos para expressar genes modificados geneticamente, 250
  diferenças ribossomais, 90-91
  divisão celular em, 73, 96*t*
  espécie de, vs. espécie de procarioto, 270
  estrutura
    citoplasma, 95*f*, 96*t*, 98
    flagelos/cílios, 95*f*, 96*t*, **96**, 97*f*
    glicocálice, 96*t*, 97
    organelas, 73, 96*t*, **98**-102, 267*t*
    parede celular, 73, 80, 95*f*, **96**-97, 96*t*, 267*t*, 321*t*
  evolução, 98, 102-103, 266-268, 266*f*, 267*t*
    Cyanophora paradoxa como exemplo moderno de, 268*f*
  fotossíntese em, comparada aos procariotos, 138*t*
  genes de clonagem de, 247, 247*f*
  identificação de mutação em, 223
  núcleo, e o procarioto *Gemmata obscuriglobus*, 306, 306*f*
  origem de, 98, 102-103, 266-268, 266*f*, 267*t*, 306
  patogênicos, 319
    desafios na luta contra, 601*b*
  plasmídeos e, 232
  procariotos vs., 73, 77, 78, 96*t*, 265, 267*t*
  processos de transporte ativo usados por, 90
  recombinação genética em, 226
  síntese de proteína em, 211-212, 214*f*
  tamanho de, 96*t*
Células F. *Ver* Fator F (fator de fertilidade)
Células humanas, microRNAs e expressão gênica, 217-218
Células M (células com micropregas), **479**, 479*f*, **712**
  E. coli enteroinvasiva e, **719**
  salmonelas e, 715, 715*f*
  toxina de Shiga e, 714, 714*f*
Células microgliais, 449
Células murínicas (camundongos), 501
Células *natural killer* (NK), 440*t*, 441*b*, 446*f*, **447**-448, 447*t*, 463*t*, **484**, 485*t*
Células NK. *Ver* Células *natural killer* (NK)
Células parentais, fitas de DNA parental, 205-209, 207*f*-209*f*
Células persistentes, **570**
Células plasmáticas, 440*t*, 475*f*, 476, 485, 488*f*
Células receptoras na transferência gênica, **226**, 226*f*, 228*f*
Células recombinantes, 206*f*, 226
Células T auxiliares (células T $CD4^+$), 440*t*, **481**-483, 481*f*, 482*f*
  células TH1, 471*b*, 482, 482*f*, **483**, 485*t*
  células TH17, **482**, 482*f*, 485*t*
  células TH2, 482, 482*f*, **483**, 485*t*
  na produção de anticorpos, 475, 475*f*
Células T $CD4^+$ (células T auxiliar), 5*f*, 18, 430, 440*t*, **481**-483, 481*f*, 542*f*
  contagem normal vs. em pacientes com Aids, 539
  na gonorreia, 755
  na infecção pelo HIV, 18, 535*f*, 536, 536*f*, 538*f*
Células T $CD8^+$ (células T citotóxicas), 440*t*, **481**, 483-484, 483*f*, 539
Células T citotóxicas (células T $CD8^+$), 440*t*, **481**, 483-484, 483*f*, 539
Células T citotóxicas precursoras (CTL_p), **481**, 483, 483*f*, 488*f*
Células T helper. *Ver* Células T auxiliares (células T $CD4^+$)
Células T reguladoras, 440*t*, **483**, 485*t*
Células T reguladoras, **483**, 485*t*
Células T supressoras. *Ver* células T reguladoras
Células T supressoras. *Ver* Células T reguladoras
Células T, 440*t*, **448**, 468, **470**, 479, 480-484
  auxiliares. *Ver* Células T auxiliares (células T $CD4^+$)
  baço e, 484*c*
  células de memória e, 482
  células dendríticas e, 480
  citotóxico (células T $CD8^+$), 440*t*, **481**, 483-484, 483*f*, 539
  classes de, 480-481
  diabetes melito e, 528
  diferenciação de, 470, 470*f*, 483*f*
    aglomerados de diferenciação (CD), **481**
  em HIV/Aids, 535-539, 538*f*
  em hospedeiros imunocomprometidos, 404
  HIV (*Lentivirus*e destruição de, 432*t*. *Ver também* HIV
  imunidade celular e, **470**, 479, 480-484
  localização do linfonodo da, 448, 639
  nas reações de hipersensibilidade retardada, 525, 525*f*, 527*b*
  precursores citotóxicos (CTLp), **481**, 483, 483*f*, 488*f*
  reguladores, 440*t*, **483**, 485*t*
  seleção tímica de, **479**
  síndrome de DiGeorge e, 531*c*
  superantígenos que estimulam a proliferação de, 427
  timo como local de maturação, 449, 531*c*
  vírus da leucemia e, 381
Células vegetais
  modificadas geneticamente para produzir produtos de grande valor, 250
  plasmídeos Ti e, 256-257, 257*f*
Células vegetativas
  de mixobactérias, 301, 302*f*
  resistência à dessecação e, 184
  temperaturas para destruir, 93
Células-alvo, da vaginose bacteriana, 761, 761*f*
Celulases, 3*b*, 37, 330
  modificadas geneticamente, 240*f*, 258*t*
Células-filhas
  mutação e, 219*f*
  na replicação do DNA, 206-209, 207*f*-209*f*, 219*f*
  no fluxo de informação genética, 206*f*
Células-tronco adultas, **529**, 530
Células-tronco embrionárias (ESCs), **529**-530, 530*f*
Células-tronco linfoides, 446, 446*f*
Células-tronco mieloides, 446, 446*f*
Células-tronco pluripotenciais induzidas (CPi), **530**
Células-tronco pluripotentes, 446, 446*f*, 530
Células-tronco pluripotentes, 530
Células-tronco, **529**-530
  células sanguíneas do cordão umbilical, 531
  como parte do sistema linfoide, 448
  do adulto, **529**, 530
  embrionárias (CTEs), **529**-530, 530*f*
  linfoides, 446, 446*f*
  medicina de transplantes e, 529-530
  medula óssea, células B, células T originárias da, 476*f*
  mieloide, 446, 446*f*
  pluripotente, 446, 446*f*, 530
  pluripotentes, 530
  transplante de células-tronco hematopoiéticas, 531
Celulite, MRSA causando, 588*b*
Celulose, 2, 3*b*, 36-37, 807
  cupins e, 94*b*
  Cytophaga degrada, 306
  parede celular de algas, 4, 5, 96, 333*t*, 335
  parede celular de plantas, 245
Cemento, 711
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), **410**
  estimativas de infecções associadas aos cuidados de saúde pelo, 402, 403*t*, 404*t*
  estratégia de precauções universais, 541
  prioridades para doenças infecciosas emergentes, 407
  Programa WASH (Water, Sanitation and Hygiene), 721*b*
  recomendações para controle de infecções hospitalares, 405
Centímetro (cm), 52*t*
Centrifugação, na coleta do soro, 462*b*
Centríolos, 95*f*, 102
Centrossoma, 95*f*, **102**
Cepa de MRSA USA100, 411*b*
Cepa de MRSA USA300, 411*b*
Cepacol (cloreto de cetilpiridínio), 191, 196*t*
Cepas (bacterianas)
  aperfeiçoamentos, microbiologia industrial ativa em, **802**-803
  Bergey's Manual e, 274
  de espécies bacterianas, **270**
  testes sorológicos para identificação, **277**-278
  tipagem do fago para distinção, 278, 280*f*
Cepas "pipoca" de *Wolbachia*, 297*b*
Cepas extensamente resistentes a fármacos (XDR) contra a tuberculose, **687**
Cepas microbianas avirulentas
  definidas, 10
  vacinas produzidas a partir de, imunidade e, 10
Cephalosporium, 550, 550*t*
Cera de orelha, 444, **445**, 463*t*
Ceras, 141
Ceratite fúngica, 600-601*b*
  sinais e sintomas de, 600*b*, 601*f*
Ceratite herpética, 599*b*, **603**
Ceratite por *Acanthamoeba*, 599*b*, **603**, 629
Ceratite, 343*t*, 603
  Acanthamoeba, 599*b*, **603**, 629
  fúngica, 600-601*b*
  herpética, 599*b*, **603**
Ceratoconjuntivite, 326, 329*t*
Ceratocystis ulmi, 324*f*
  doença do olmo holandês causada por, 331
Cercárias
  do trematódeo pulmonar, *Paragonimus* spp., 346*f*
  do trematódeo *Ribeiroia*, 345*f*
  do trematódeo sanguíneo *Schistosoma*, 346
  esquistossomíase e, 668*b*, 669
Cérebro
  barreira hematencefálica e, **608**, 609*f*, 627
  como sítio imunologicamente privilegiado, 529
  príons e, **630**-632, 630*f*
Cervarix (vacina HPV), 764

Cerveja, **800**
azedamento/refugo, pasteurização e, 8
fermentação e, 8, 132*t*
micróbios utilizados na produção de, 800
pasteurização de, 8, 182
tempo /temperatura de pasteurização e, 182
Cerveja, micróbios utilizados na produção de, 800
Césio-137 radioativo, líquen e, 332
Cestódeos, **346**-349, 352*t*
Cetoconazol, 556*t*, 564, 581, 700
Cetolídeos, **561**
Chagas, Carlos, 9*f*, **662**
Chaminés hidrotermais marinhas de grandes profundidades, 152, 153*b*
Chaminés hidrotermais, de grandes profundidades, 152, 153*b*, 314
Chaves dicotômicas, **284**
exemplos de, 275*b*, 276*f*, 292
Chilomastix, 339*f*
Chips de DNA (microensaio de PCR), 254, **283**, 283*f*, 511
Chlamydia trachomatis, 306, 755-757, 766*b*
coinfecções gonorreicas e, 755
como doença infecciosa notificável, 410*f*
conjuntivite por inclusão causada por, 599*b*, 602
doença inflamatória pélvica causada por, **757**
infecção não diagnosticada por, 752*b*, 756
infertilidade e, 756
kits caseiros para diagnosticar infecções com, 752-753*b*
linfogranuloma venéreo causado por, 306, 452, **760**
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
toxina produzida por, 254
tracoma causado por, 306, 418, 452, 599*b*, **602**, 602*f*, 622*t*
uretrite (inespecífica) causada por, 419*t*, 755-757, 766*b*
Chlamydomonas (algas verdes), 334*f*
Chlamydophila pneumoniae, 306, 691*b*, 692
Chlamydophila psittaci, 305*f*, 306, 675*f*, 701*c*
como arma biológica potencial, 648*b*
psitacose (ornitose) causada por, **691**-692, 691*b*
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Chlorobi, 291*t*, 304, 304*t*
Chloroflexi, 291*t*, 304, 304*t*
Chlorophyta, características de algas verdes, 333*t*
Chocolate, fermentação e sabor de, 799
Choque anafilático (anafilaxia sistêmica), 516, **517**-520
Choque endotóxico (sepse gram-negativa), 428, 640
Choque gram-negativo (choque endotóxico), 428, 640
Choque séptico, **428**, 439, **640**, 643*b*
Caso clínico, 469*c*, 470*c*, 474*c*, 477*c*, 481*c*, 484*c*
peptídeos antimicrobianos (AMPs) e, 463
Choque, **428**, 640
anafilático, **517**-520
endotóxico, 428, 640
séptico, **428**, 463, **640**, 643*b*
Chromalveolata, 333*t*
Chrysops (mosca-do-veado), como vetor de tularemia, 352*f*, 353*t*, 642, 650*b*
Chucrute
fermentação e, 132*t*, 800
pH e, 152
Chumbo
desnaturação enzimática por, 114
usado na coloração de amostras, 60
Chuva ácida, liquens e, 331
Chymogen, 258*t*
Cianeto, 115, 116
como um veneno enzimático, 116
Cianobactérias, 291*t*, 303, 303*f*, 304*t*
características selecionadas, comparadas, 304*t*
como fixadoras de nitrogênio, 14, 154, 303, 776
como fotoautotróficos, 137, 138*f*
contribuições evolutivas das, 303
enzimas nitrogenase em, 776
evidências fósseis e, 268, 303
faixas de pH e, 34
fotossíntese e, 133, 135, 137-138, 138*t*, 154, 303, 304*t*
hábitat e, 333*f*
hábitats alcalinos e, 34
liquens e, 331
papel ambiental das, 303
posição na árvore evolutiva, 266*f*
relações filogenéticas, 272*f*, 303
simbiose *Azolla*-cianobactérias, 776, 777*f*
vacúolos gasosos e, 92, 303
Cianocobalamina (vitamina B12), 114*t*
Ciclo congelamento-descongelamento, bactérias vegetativas e, 184
Ciclo de Calvin-Benson, **135**, 137*f*, 139, 140
Ciclo de carbono da Terra, papel de *Pelagibacter ubique* no, 292
Ciclo de Krebs, 119, 120*f*, **121**-123, 124*f*, 125, 126, 127
biossíntese de aminoácidos e, 142
biossíntese de lipídeos, 141, 141*f*
biossíntese de nucleotídeos e, 142, 142*f*
biossíntese de polissacarídeos e, 140
catabolismo de várias moléculas de alimentos e, 134*f*
condições anaeróbias e, 127
na integração de vias metabólicas, 142, 143, 143*f*
na respiração celular, 120*f*, **121**-123
no catabolismo de carboidratos, 119
no catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*
no catabolismo de proteínas, 131
saldos de ATP e, 128*t*
Ciclo do ácido cítrico. *Ver* Ciclo de Krebs
Ciclo do ácido tricarboxílico (TCA). *Ver* Ciclo de Krebs
Ciclo do carbono, **773**, 774*f*
papel de *Pelagibacter ubique* no, 292
Ciclo do enxofre, **776**, 778*f*
bactérias importantes para, 295, 301, 778*f*
deltaproteobactérias e, 301
respiração anaeróbia e, 126
Ciclo do fósforo, **778**
Ciclo do nitrogênio, 109*b*, **774**-776, 775*f*
respiração anaeróbia e, 126
Ciclo lisogênico de multiplicação viral, **369**, 371-372, 371*f*, 373*t*
ciclo lítico, 369, 370*f*
Ciclos biogeoquímicos, 772-779, **773**
benefícios microbianos para, 13-14
ciclo do carbono, **773**, 774*f*
ciclo do enxofre, **776**, 778*f*
ciclo do fósforo, **778**
ciclo do nitrogênio, **774**-776, 775*f*
substâncias químicas sintéticas e, 778-779
vida sem luz solar, 776-778
Ciclos termais, 153*b*, 243
Ciclosporíase, 410*f*
Ciclosporina, 531, 544*c*
Cidex (glutaraldeído), 192, 195*t*, 196*t*
Cidofovir, 556*t*, 565
Cigarrinhas
vírus de lesões indutoras de tumores transmissível por, 385*t*
vírus do amarelecimento e nanismo da batata transmissível por, 385*t*
Ciguatera, **335**, 343*t*
Cilastatina, 559
Ciliados, **341**-342, 342*f*, 343*t*
posição na árvore evolutiva, 266*f*
Ciliophora. *Ver* Ciliados
Cílios da membrana, 423, 423*f*
Cílios/cílio, **96**, 97*f*
de células eucarióticas, **96**, 97*f*
origens de, 102
de membranas mucosas, 580
de *Paramecium*, 338*f*, 342*f*
de protozoários, 4, 96, 97*f*
de *Tetrahymena*, 96, 97*f*
do trato respiratório humano, 96, **444**
como defesa contra patógenos, 444, 463*t*
CIM (concentração inibidora mínima), 274*f*, **568**-569, 568*f*, 569*f*
Cinases, **422**
Ciprofloxacina (Cipro), 390*c*, 555*t*, 562
Cirurgia
alga marrom *Laminaria japonica* e, 334
asséptica, 176
catarata, 418*c*, 424*c*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 412*c*
Cirurgia asséptica, 176
Cirurgia de catarata (Caso clínico), 418*c*, 424*c*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
Cisteína (cys), 107
fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
ligações dissulfeto de, 43, 43*f*
Cisternas, **99**, 99*f*, 100*f*
Cisticerco/cisticercos, **348**, 736
Cisticercose oftálmica, **736**, 736*f*
Cisticercose, 348, **736**
estratégias de tratamento, 622*t*
Cistite, **749**, 750*b*
Cistos de protozoários, 320*f*, **337**, 339, 342
atividade do dióxido de cloro contra, 189
da *Entamoeba histolytica*, 735
da *Giardia*, 339*f*, 734
de *Chilomastix*, 339*f*
oocistos da criptosporidiose, 734
resistência a biocidas químicos, 195
Cistos teciduais, 663*f*, 664
Citocinas hematopoiéticas, **471**
Citocinas, 427, 428*f*, **442**, **453**, **470**-471, 488*f*
ativação das células $CD4^+$ T auxiliar e, 481*f*
como agentes terapêuticos, 471*b*, 482-483, 482*f*
como mensageiros químicos, 470-471
fagocitose e, 450
fator de necrose tumoral e, 428*f*, **471**
febre e, 455
hematopoiético, **471**
interferons como, **460**, **471**
interleucina 1 (IL-1), 428*f*, 455
interleucina 12 (IL-12) como "bala mágica," 471*b*
na ativação de células B, 475*f*, 476
na imunidade celular, 470-471, 488*f*
na imunidade humoral, 475*f*, 476, 488*f*
no reparo de tecidos, 455
quimiocinas, **471**
resposta inflamatória e, 453, 454, 454*f*
secreção por células T, 470
sintomas induzidos por, 427
superprodução (tempestade de citocinas), **471**
tóxicas em altas concentrações, 428
Citocromo c oxidase, 132
Citocromo oxidase, 113*t*
Citocromos (cyt), **123**-126, 125*f*, 127*f*
Citoesqueleto, 96*t*, **98**
célula hospedeira, penetração na, 423
procariótico, 90
Citólise, 447*t*, **448**
complexo de ataque da membrana (MAC) resultando em, 458*f*, 459*f*
por ativação do complemento, 456, 457, 457*f*, 458, 459*f*
Citomegalovírus (CMV), 643*b*, 657
associado à Aids, 539, 540*t*, 657
corpos de inclusão de, 375, 657

doença de inclusão citomegálica (CID), 657
efeitos citopáticos do, 432*t*
gestação e, 657
infecções oculares, 539, 565, 657
prevalência nos Estados Unidos de anticorpos contra, 656*f*, 657
Citomegalovírus (HHV-5), 365*t*, 375, 643*b*, 657
Citometria/citômetro de fluxo, **279**-280, 507-509
Citoplasma, **98**
célula eucariótica, 95*f*, 96*t*, **98**
célula procariótica, 76*f*, **90**, 96*t*
Citosina (C), 44*f*, 45, 204
na replicação do DNA, 205-209, 207*f*-208*f*, 210*f*
na tradução, 211, 211*f*
na transcrição, 209
Citosol, **98**
Citóstoma, **338**
de euglenoides, 338
de flagelados, 342*f*
Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), 477, **478**, 478*f*, 484-**485**, 485*f*, 525
Citotoxina traqueal, 681-684
Citotoxinas, 426
traqueais, 681-684
Citrobacter freundii, métodos de identificação rápida, 277*f*
CJD (doença de Creutzfeldt-Jakob), **17**, 383, **630**-631, 631*t*, 632*b*
variante CJD, comparada, 631-632, 631*t*
Cladogramas, **284**, 285*f*
exemplos de, 272*f*
Clados, 215*b*, **270**
Clamídias, 291*t*, 305-306
Clamidoconídio, **324**, 324*f*, 329*t*
Claritromicina, 66*b*, 555*t*, 561
resistência bacteriana à, 67*c*
Classe (taxonômica), definida, **270**, 271*f*
Classificação de microrganismos, 5-6, 264-289
de doenças infecciosas causadas por, 395-397
de eucariotos, 5-6, 266*f*, 270-271, 271*f*
de procariotos, 266*f*, 270, 271*f*, 272*f*, 291*t*
de vírus, 271-272, 360, 362-363, 365-366*t*, 382*c*
estudo de relações filogenéticas, 265-269
árvore filogenética, 268-269
hierarquias taxonômicas e, 270, 271*f*
métodos, 272-285. *Ver também* Identificação de microrganismos
natural, refletindo relações filogenéticas, 265, 268
principais grupos de (visão geral), 3-6, 5*f*
sistema de três domínios, 5-6, 265-268, 266*f*, 267*t*
Claviceps purpurea, 329*t*, 432, 737*b*
Clavulanato de potássio (ácido clavulânico), 558, 571
Clima, incidência de doenças infecciosas e, 397-398
visão geral, 658-659*b*
Clindamicina, 560, 589
para tratar a diarreia por *Clostridium difficile*, 560
Clofazimina, para tratar hanseníase, 618, 632*b*
Clones/clonagem, **239**, **270**
aplicações, 250-258
agrícolas, 256-258, 258*t*
científicas, 253-256
terapêuticas, 251-252, 252*t*
de células de vegetais, 256-258
produzindo um produto gênico, 249-250
selecionando, 248-249, 248*f*, 249*f*
vetores e, **239**, 240*f*, 242-243, 243*f*
Clonorchis sinensis (fascíola hepática asiática), 345, 346*f*
Cloração
da água de beber, 189, 784, 785
do esgoto tratado, 787
gás dióxido de cloro e, 189
ozônio como suplemento à, 194, 197*t*
Cloração municipal, hipoclorito de sódio doméstico equivalente em emergências, 189
Cloraminas, como desinfetantes, 189, 196*t*
Cloranfenicol, 551*f*, 555*t*, 560, 560*f*, 716
barreira hematencefálica e, 608
estrutura do, 560
genes de resistência ao, 232, 232*f*
inibição da síntese proteica por, 552, 553*f*
para o tratamento do tifo murino endêmico, 654
produzido por *Streptomyces venezuelae*, 550*t*
síntese proteica inibida por, 91, 551*f*, 555*t*, 560
suscetibilidade de bactérias gram-negativas vs. gram-positivas ao, 84*t*
Cloreto de benzalcônio. *Ver* Zephiran (cloreto de benzalcônio)
Cloreto de cal (hipocloreto de cálcio), 176, 189
Cloreto de cetilpiridíneo (Cepacol), 191, 196*t*
Cloreto de mercúrio, 190
Cloreto de sódio (NaCl)
água atuando como solvente para, 32, 32*f*
dissociação de, 32, 33*f*
em meios quimicamente definidos, 158*t*
formação de, 27, 28*f*
meios de cultura complexos, 159*t*
S. aureus e meio de cultura seletivo, 161, 162*f*
Clorexidina, 188, 195*t*, 196*t*
Clorito de zinco, 190
Cloro (Cl)
como desinfetante, 187*f*, 188-189, 195*t*, 196*t*
como íon, 27, 28*f*
gasoso, para desinfetar a água, 189, 196*t*
número atômico/peso atômico, 26*t*
peróxido vs., 3*b*
Clorofilas, 101, 135, 136*f*, 138, 138*t*, 141
chlorofila a, 135, 138, 138*t*, 334
em algas verdes, 335
em algas vermelhas, 333*t*
clorofila b, em algas verdes, 335, 345*t*
clorofila c, em algas marrons, 345*t*
clorofila d, em algas vermelhas, 345*t*
Cloroplastos, 95*f*, 98, **101**, 102-103, 102*f*, 135, 138*t*
origens de, 266*f*
Cloroquina, 556*t*, 567, 575, 693
Clorossomos (vesículas de cloróbio), 138, 138*t*
Clorox (hipoclorito de sódio), 187*f*, 189
Clortetraciclina (Aureomycin), 555*t*, 561
produzida por *Streptomyces aureofaciens*, 550*t*
profilática, para psitacose, 701*c*
Clostrídeos. *Ver* Gênero/spp. de *Clostridium*
Clostridiales, 308-309, 308*f*
Clostridium acetobutylicum, fermentação e, 132*t*
Clostridium botulinum, 308, 426, 632*b*
botulismo causado por, **614**. *Ver também* Botulismo
como anaeróbio estrito, 154, 308, 614
como arma biológica potencial, 648*b*
crescimento em temperaturas de geladeira, 616
endósporos de, 614-616, 795-796
esterilização comercial para destruir, 177, **795**-796
exotoxinas produzidas por, 425*f*
fagos lisogênicos e, 372
neurotoxina produzida por, 427*t*. *Ver também* Toxina botulínica
nitritos ativos contra, 192, 196*t*
no solo, 399, 614
suco gástrico incapaz de destruir, 445
Clostridium difficile, 308, 308*f*, 389*f*, 392, 518
antibioticoterapia e, 308, 392, 405*c*, 427*t*, 560, 561
associado à diarreia , 308, 390*c*, 392, 403*c*, 405*c*, 406*t*, 407*c*, 412*c*, 427*t*, 445, **724**, 726*b*
associado aos cuidados de saúde, 176, 389, 389*f*, 403, 403*t*, 404*t*, 405*c*
caso clínico, 390*c*, 403*c*, 405*c*, 407*c*, 412*c*
cepa BI/NAP1/027, 724
cepa epidêmica de, 18
desenvolvimento de vacina para, 497
doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
estudo epidemiológico do surto de, 407*c*
microbiota normal, 518*b*
antibioticoterapia e, 308, 392
resistente aos desinfetantes de mão, 189-190
toxina semelhante àquela de *Chlamydia trachomatis*, 254
transplantes fecais para tratar infecções de, 519*b*
Clostridium pasteurianum, 776
Clostridium perfringens
diarreia alimentar e, 308
exotoxinas produzidas por, 427*t*
gangrena causada por, 646, 646*f*, 668*b*
gangrena gasosa causada por, 308, 419*t*, 668*b*
gastrenterite causada por, 308, **723**-724, 726*b*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
toxina O produzida por, 61*f*, 64*t*
toxinas destruidoras de membrana, 426
Clostridium tetani, 308, 434*f*
neurotoxina de, 231, 427*t*, 613
no solo, 399
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
tétano causado por, 308, 396, 427*t*, **613**-614, 613*f*, 632*b*
vacina, 494*t*, 495*t*
Clotrimazol, 556*t*, 564, 596, 764*b*
cm (centímetros), 52*t*
CMV. *Ver* Citomegalovírus (CMV)
CNS (sistema nervoso central), **608**, 608*f*
CoA (coenzima A), **114**, 123, 124*f*
Coagulação do sangue, 428, 453, 454*f*
Coagulação intravascular disseminada (DIC), 428, 469*c*, 470*c*
Coagulação, tratamento da água por, 784-785
Coagulases, **422**, **581**
fatores de virulência e, 430
Coalhada , na produção de queijos, 798-799, 799*f*
Coartem, 666
Cobalamina. *Ver* Vitamina B12 (cobalamina)
Cobertura de esporos, 92, 93*f*
Coberturas de esporos, de micetozoários celulares, 342, 344*f*
Cobre, 34
cobre 8-hidroxiquinolina, 190
como antisséptico, 190, 196*t*
extração de minério por lixiviação, 805-806, 805*f*
no higienizador de mãos Xgel, 190
sulfato de cobre como algicida, 190, 196*t*
"Cobreiro" (herpes zóster), 365*t*, 382, 383*t*, 396, 586*b*, **591**-592
como doença latente do vírus varicela-zóster, 382, 383*t*, 396, 591
em pacientes com HIV/Aids, 539, 540*t*

exantemas causados por, 382, 586*b*, 592*f*
vacina, 494*t*, 592
Cocarboxilase, vitamina B1 e, 114*t*
Coccidioides immitis, 324, 329*t*, 699
ciclo de vida de, 699*f*
coccidioidomicose causada por, 407, 699-700, 702*b*
doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
taxas crescentes de infecções causadas por, 12
Coccidioidomicose, 329, **699**-700, 699*f*, 700*f*, 702*b*
anfotericina B eficiente contra, 564
área endêmica para, 699, 700*f*
aumento da incidência após desastre natural, 407
como doença infecciosa emergente, 406*t*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
febre do Vale /febre de San Joaquin, sinônimos para, 699
transmissão por via aérea, 401
Coceira do jóquei (*Tinea cruris*), **596**
Coco/cocos, **73**, 74, 74*f*
células de, 4
Cocobacilos, **74**, 74*f*, 293, 294
Codeína, como produto geneticamente modificado, 250
Código genético, **204**, 210, 211*f*
aminoácidos em proteínas e, 211*f*
degenerado e, **211**, 219, 248
Códon AUG como códon de início, 211
Códons de início, 205, 211*f*, 212*f*
Códons de sentido, **211**
Códons de término (códons sem sentido), 205, **211**, 211*f*, 212*f*-213*f*
Códons sem sentido (códons de término), 205, **211**, 211*f*, 212*f*-213*f*
Códons, 205, **210**-211, 211*f*, 212, 212*f*-213*f*
codificante, **211**
de início, 205, 211*f*, 212*f*
sem sentido (de término), 205, **211**, 211, 211*f*
Coelhos
como reservatórios de infecção, 650*b*
culturas de vírus em, 363
nematódeos do guaxinim e, 350, 352*t*
tularemia e, 642, 650*b*
Coenzima A (CoA), 114*t*, **114**
Coenzima Q (ubiquinonas), **123**, 124, 125, 125*f*
Coenzimas flavina, 114, 123
Coenzimas, 108*b*, **113**, 113*f*, 114*t*
Coevolução, 417
Cofatores de enzimas, 108*b*, **113**, 113*f*, 154
Cogumelo deathcap (*Amanita phalloides*), 432
Cogumelos, 4
como eucariotos, 5
incluídos no Reino Fungi, 270
produzidos por fungos Basidiomycota, 327, 328*f*
toxinas produzidas por, 432
Coiotes, tênia *Echinococcus granulosus* em, 348, 349*f*, 352*t*
Colagenase, **423**
Cólera aviário, 301
Cólera, 16, 298, 427*t*, **717**-718, 718*f*, 726*b*, 781. *Ver também Vibrio cholerae*
após desastres naturais, 720-721*b*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
convalescência e disseminação da doença, 398
em galinhas (cólera aviária), 301
epidemia de 1848 (Londres) e descoberta da fonte, 408
exotoxinas causando, 426, 427*t*
glicoproteínas, membranas plasmáticas e, 85
impedindo a disseminação de, 493
novas cepas de, 718
período de incubação, 419*t*
portal de entrada, 418, 419*t*
portal de saída, 434
sintomas de, 427*t*
transmissão pela água e, 399
vacina, 495, 496, 497
Vibrio spp. não coléricos, 718-719
Colesterol, 141
estrutura do, 39, 39*f*
Coley, William B., 533
Coliformes fecais, 782, 783
Coliformes, **782**-783
como organismos indicadores, 782-783
métodos de contagem, 169, 169*f*, 782-783
Colite
fatal, 392
hemorrágica, 719
ulcerativa, 518*b*
Colite fatal, 392
Colite hemorrágica, 719
Colite ulcerativa, 518*b*
Colmeias, 516, 521
Colo do útero, 747, 748*f*
Colo, saudável vs. ulcerado, 518*f*
Colônia/colônias, 149, **162**-163
de micoplasmas, 311
E. coli, papel das fímbrias na formação, 80, 80*f*
mutante, plaqueamento de réplicas para identificar, 223, 224*f*
placas de estriamento e, 163, 163*f*
Proteus e, 78, 79*f*, 300, 300*f*
unidades formadoras de colônias (CFU), **167**
Coloração de carbolfucsina, 65, 66-67, 68*t*, 83
Coloração Gram, **65**-66, 65*f*, 68*t*, 83, 84*t*
Archaea e, 83
reação de bactérias (gram-negativas vs. gram-positivas) à, 84*t*
amostra de fezes, 266*c*, 276*c*, 278*c*
Coloração negativa, **65**, 67, 67*f*, 68*t*
cápsulas bacterianas e, 67, 67*f*, 68*t*, 75
de *Mastadenovirus*, 376*f*
microscópio eletrônico e, 60
Coloração positiva, microscópios eletrônicos e, 60
Coloração primária, **65**, 68
Colorímetro, para medir turbidez, 170, 171*f*
Colostro, 486
infecções gastrintestinais e, 474
presença de IgA em, 474
Combustão oxidativa, 450, 452
NADPH e, 452*c*
produtos tóxicos do oxigênio de, 450
Combustão, como método de controle microbiano, 183, 186*t*
Combustíveis fósseis, 773
Combustível
chaminés hidrotermais marinhas de grandes profundidades, 153*b*
fermentação e, 132*t*
fóssil, 773
Comensalismo, **392**, 393*f*, 445
Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), 272, 362
Competência (genética), **228**
transformação e, 228, **245**
tornando *Escherichia coli* competente, 245
Complemento. *Ver também* Sistema complemento
deficiência de, 462*b*, 464*c*
regiões Fc de antibióticos e, 473
testando o soro para níveis de, 462*b*
Complexo antígeno-anticorpo, 456, **477**-479, 478*f*
reações de precipitação, **503**-504, 503*f*
técnica do anticorpo fluorescente (AF) para identificar, **57**-58
via clássica de ativação de complemento e, 456, 457*f*, 459*f*
Complexo CV-I (iodo-cristal de violeta), 66, 83
Complexo de antígenos leucocitários humanos (HLA), **528**-532, 528*t*, 529*f*
células-tronco e, **529**-530, 530*f*
doenças relacionadas a, 528*t*
enxertos e, 530-531
reações de transplante e, 529-531
tipagem de tecidos, 528, 529*f*
transplantes de medula óssea e, 531
usando o PCR para associar doadores e receptores, 528
Complexo de ataque da membrana (MAC), 452, **458**-459, 458*f*, 459*f*
bactérias resistentes a MAC, 458
Complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), **251**, 253*f*
Complexo enzima-substrato, **112**, 112*f*, 113*f*
Complexo HLA (antígeno de leucócitos humanos), **528**-532, 528*t*, 529*f*
enxertos e, 530-531
Complexo iodo-cristal violeta (CV-I), 66, 83
Complexo lipídeos-carboidratos, via alternativa da ativação do complemento e, 457
Complexo principal de histocompatibilidade (MHC), **475**-476, 475*f*, 488*f*, **528**
Complexos de Ghon, 685
Componente secretor, anticorpo IgA e, 474
Componentes de substituição do quadril, biofilmes colonizando, 421
Compostagem, **779**
termófilos, 152, 779, 779*f*
Compostos de amônio quaternário. *Ver* Quats (compostos de amônio quaternário)
Compostos inorgânicos, **31**, 32-34
ácidos/bases/sais, 32-34, 33*f*
água, 29*f*, 32, 33*f*. *Ver também* Água
Compostos orgânicos, **31**, 34-46
elementos químicos mais comumente encontrados em, 26*t*, 34
estrutura de, 34-35, 35*t*
fórmula química dos, 34-35, 35*t*
Compostos, **27**
inorgânicos, **31**, 32-34
orgânicos, **31**, 34-46
Compotas caseiras de alimentos, 180, 181-182
Comprimento, unidades métricas de medição de, 52, 52*t*
Comprimentos de onda da luz, algas e, 333*f*
Comunicação química célula a célula. *Ver Quorum sensing*; Biofilmes
Concentração bactericida mínima (CBM), **568**-569
Concentração inibidora mínima (CIM), 274*f*, **568**-569, 568*f*, 569*f*
Condensador do microscópio, **53**, 53*f*, 56*f*, 57*f*
Condiloma acuminado. *Ver* Verrugas genitais
Configurações eletrônicas, 26*t*, **26**
Congelamento profundo
para controlar o crescimento microbiano, 186*t*
para preservar culturas bacterianas, **163**
Conídio. *Ver* Conidiósporo (conídio/conídias)
Conidióforo, **324**, 324*f*
Conidiósporo (conídio/conídias), 164, **323**-324, 324*f*, 327, 329*t*
de spp. de *Fusarium*, 600*b*, 601*f*
do *Histoplasma capsulatum*, histoplasmose e, 698, 698*f*, 699
do *Streptomyces*, 313*f*
Coníferas, como eucariotos, 6
Coniothyrium minitans, 330
Conjugação em bactérias, 13, **228**-229, 229*f*, 230*f*
biofilmes e, 156
como um meio para mapear a localização de genes, 229, 231*f*
em *E. coli*, 229, 230*f*

pili sexuais e, **80**, 228, 229*f*, 230
plasmídeos e, 228-232, 232*f*
transformação vs., 228
Conjugação em protozoários, **337**, 338*f*
Conjugado hapteno-transportador, 472*f*
Conjuntiva dos olhos
como porta de entrada, 418, 434*f*, 599
microbiota normal da, 392*t*
oftalmia neonatal e, 418
Conjuntivite por inclusão, 599*b*, **602**
Conjuntivite, 326, 418, **599**-600, 599*b*
inclusão, 599*b*, **602**
piscina, 602
Conservação de alimentos
compotas caseiras, 180, 181-182
pela adição de antibióticos, 192
pelo acondicionamento asséptico, **797**
pelo aquecimento, 177, 177*t*, 179*f*, 180-183, 186*t*
pH e, 152
por aditivos químicos, 191-192, 196*t*
por esterilização comercial, 177*t*, **177**, **795**-796, 795*f*, 796*f*
por irradiação, 797-798, 798*f*
por pressão osmótica, 152-153, 184
por processamento de alta pressão, 798
sistema HACCP para evitar a contaminação em, **795**
temperaturas e, 151, 151*f*, 152
Conservantes alimentares químicos, 191-192, 196*t*
Contador de células de Petroff-Hausser, 169, 171*f*
Contadores Coulter (contadores eletrônicos de células), 170
Contadores de células, 169-170, 171*f*
Contadores eletrônicos de células (contadores Coulter), 170
Contagem de células, 441*b*
Contagem diferencial de leucócitos, 441*b*, **448**
Contagem microscópica de bactérias, 169-170, 171*f*
Contagem microscópica direta de bactérias, **169**-170, 171*f*
Contagens em placas, **167**-169, 167*f*, 168*f*
Contagium vivum fluidum ("líquido contagioso"), vírus descrito pela primeira vez como, 359
Contaminação fecal
contagem de bactérias coliformes e, 169, 169*f*
da água potável, 343*t*
norovírus e, 178*c*, 192*c*, 194*c*, 195*c*
Contração muscular, proteínas e, 39
Contracorantes, 65*f*, **66**, 67, 67*f*, 68
Controladores de elite, infecção por HIV e, 539
desenvolvimento de vacina e, 543
Controle da peste
Bacillus thuringiensis, utilizado na, 14, 309, 309*f*
fungos utilizados para, 330
microrganismos utilizados para, 14
Controle de infecção
lavagem das mãos como atividade mais importante, 405
métodos iniciais de, 9-10
para infecções associadas aos cuidados de saúde, 176, 405
Controle de vetores
febre chikungunya e, 658-659*b*
para reduzir doenças tropicais negligenciadas (NTDs), 623*b*
pesquisa para novos métodos de, 659*b*
Controle do crescimento microbiano,176-200
alterando a membrana plasmática, 179
características microbianas e, 194-195
métodos físicos, 180-185
resumo (métodos/mecanismo de ação/uso preferido), 186*t*
métodos químicos, 185-194
resumo (agente/mecanismo de ação/uso preferido), 196-197*t*
taxa de mortalidade e, 178, 178*t*, 179*f*
terminologia de, 177-178, 177*t*
Controles biológicos, controle de vetores utilizando, 659*b*, 659*f*
Conversão de fago, **372**
Conversão lisogênica, **430**, 434*f*
Convulsões, febre e, 455
Coqueluche, 296, **681**-684, 684*f*, 702*b*
Caso clínico, 500*c*, 503*c*, 508*c*, 511*c*
casos relatados
no Estado de Washington após novo reforço na vacinação, 683*b*, 683*f*
nos Estados Unidos (1922-2013), 682*f*
como doença infecciosa de notificação, 410*f*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
disseminada por transmissão de gotículas, 399
em lactentes, monitoramento da contagem de leucócitos do sangue e, 441*f*
fases da, 684
Panorama, 682-683*b*
período de incubação, 419*t*
porta de entrada, 419*t*
porta de saída, 434
testes diagnósticos para, 683*b*
tratamento, 684
vacinas, 12, 494*t*, 495*t*, 496, 498, 511*c*, 682-683*b*
novo reforço na vacinação para combater reemergência, 683*b*, 683*f*
Coqueluche.
Coração, 638, 638*f*
endocardite, **641**, 641*f*, 643*b*
aguda, **641**, 643*b*
subaguda, **641**, 641*f*, 643*b*
febre reumática, 310, 528*t*, **641**-642, 642*f*, 643*b*
pericardite, **641**, 643*b*
síndrome de Kawasaki, **670**
Corante cristal violeta, 62-65, 65*f*, 66, 68*t*, 83, 84*t*
Corante de Schaeffer-Fulton para endósporos, 67*f*, 68
Corante eosina, 65
Corante fuccina ácida, 65
Corante nigrosina, 65
Corante safranina, 65, 66, 68, 68*t*
na coloração da cápsula, 67, 67*f*, 68*t*
na coloração de Gram, 66, 83, 84*t*
Corante Sudão, 91
Corante verde malaquita, 65, 68, 68*t*
Corantes
ácidos, **62**
básicos, **62**, 81, 84*t*
inibição em bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
Corantes ácidos, **62**
Corantes álcool-ácido resistentes, **66**-67, 67*f*, 68*t*, 273
ácido micólico e, 83
Corantes básicos, **62**-65
Corantes de acridina, 222
Corantes diferenciais, **65**-67, 65*f*, 67*f*, 68*t*, 273
Corantes simples, **65**, 68*t*
Corantes/colorações especiais, **67**-68, 67*f*, 68*t*
Corantes/colorações, **62**, 68*t*
agentes descolorizantes, **65**, 65*f*
coloração de Gram, **65**-66, 65*f*, 68*t*, 83, 84*t*
contracorantes, 65*f*, **66**, 68
corante primário, 66
diferencial, **65**-67, 65*f*, 67*f*, 68*t*
endósporos, 67*f*, 68, 68*t*
esfregaços e, **62**-65
especial, **67**-68, 67*f*, 68*t*
fixação da amostra na lâmina, **62**
flagelo, 60, 67*f*, 68, 68*t*
índice de refração e, 54-55
microscópios eletrônicos e, 60
negativa, 60, 67, 68*t*
positiva, 60
preparação da amostra para, 62-65
simples, **65**, 68*t*
Cordite, 2
Coreia de Sydenham (dança de São Vito), **642**
Coriomeningite linfocítica, 366*t*
Córnea
ceratite herpética da, **603**
ceratite por *Acanthamoeba* da, **603**
infecções, 600-601*b*
transplantes, 549*c*, 560*c*, 569*c*, 571*c*, 574*c*, 575*c*, 620
Coronaviridae, 366*t*
Coronavirus
associado ao SARS, 16, 358, 366*t*, 406*t*, 410*f*, **695**
Resfriado comum causado por, 366*t*, **680**, 681*b*
síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), 16, 406*t*, **695**
Coronavírus associado a SARS (SARS-CoV), 16, 358, 366*t*, 406*t*, 410*f*, **695**
Corpo basal
célula eucariótica, 95*f*
dos flagelos, 77, 78*f*
Corpos de inclusão (virais), **431**, 431*f*
doença de inclusão citomegálica, 375, 657
Corpos de inclusão acidófilos, 431, 432*t*
Corpos de inclusão basofílicos, 431, 432*t*
Corpos de Negri, 431, 625*b*
Corpos elementares, **691**
Chlamydia e, **305**, 305*f*, 360*f*, **691**, 693
Chlamydophila psittaci e, **305***f*, **305**, 675*f*, 691
Corpúsculos intermediários, *Chlamydophila psittaci* e, **305***f*
Corpúsculos reticulados, *Chlamydophila psittaci* e, **305***f*
Correceptores de quimiocina, CCR5 e CXCR4, 536, 539, 542*f*, 543, 566
Correntes citoplasmática, 96*t*, **98**, **342**, 345*f*
Correpressores, **216**, 217*f*
Córtex, do líquen, **331**, 332*f*
Corticosteroides
leucograma e, 441*b*
para tratar psoríase, 528
Cortina de chuveiro como biofilme, 420
Cortisona, 805
Corynebacterium diphtheriae, 312, 506, 679*f*
conversão de fagos e, 372
difteria causada por, 229, 312, 372, 427*t*, 678, 679*f*, 681*b*
doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
grânulos metacromáticos de, 91
Corynebacterium xerosis, como microbiota normal da pele, 581
Cosméticos e dermatite de contato alérgico, 525
Couve, fermentação e, 132*t*
Coxiella burnetii, 298
como arma biológica potencial, 648*b*
estruturas semelhantes a endósporos formadas por, 92
febre Q causada por, 298, **692**-693, 692*f*
réplicas no interior de fagolisossomos, 452
Coxsackievírus, 377*t*
CPE. *Ver* Efeitos citopáticos (CPE)
Crenarchaeota, 291*t*, 781
Crescimento (humano), deficiências da infância, hormônio de crescimento humano para tratar, 252*t*
Crescimento (microbiano), 149-175. *Ver também* Controle do crescimento microbiano
Caso clínico, 150*c*, 162*c*, 170*c*, 172*c*
concentração de sais e, 153
em células procarióticas/células eucarióticas/organelas eucarióticas, 267*t*
em culturas, 163-172

curvas de crescimento, 165-166, 165*f*, 166*f*
divisão celular e, 149, 163-164, 164*f*
estimando números, 170-172
fases de crescimento, 165-166, 166*f*
medidas diretas, 166-170
meios para, 149, 157-162
métodos de medidas, 149, 166-171, 167*f*-171*f*
representações logarítmicas, 165
tempo de geração, **164**-165, 164*f*
fases do, 149, 165-166, 166*f*
necessidade de elementos-traço, **154**
necessidades de carbono, 154
necessidades de enxofre, 154
necessidades de fósforo, 154
necessidades de nitrogênio, 154
necessidades de oxigênio, 154-156, 155*t*
necessidades para
físicas, 150-153
químicas, 149, 154-156, 155*t*
pH e, 152
pressão osmótica e, 152-153, 152*f*
refrigeração e, 151, 151*f*
temperatura e, 150-152
Crescimento celular, reações anabólicas e, 110
Crescimento intracelular, como mecanismo patogênico, 424, 434*f*
Crescimento microbiano. *Ver* Crescimento (microbiano)
Cresetina, no citoesqueleto de procariotos, 90
Cresóis, 188, 188*f*
Criação animal
antibióticos na alimentação animal e, 549, 552*t*, 555*t*, 561, 573*b*
hormônio de crescimento bovino (bGH) e, 258, 258*t*
hormônio de crescimento suíno (pGH), 258*t*
produtos da rDNA importantes para, 258, 258*t*
Crick, Frances H. C., 13, 45
Criptococose, 615*b*, **626**-627
Criptosporidiose, **18**, 389, **734**, 734*f*, 737*b*
como doença infecciosa emergente, 18
como doença infecciosa notificável, 410*f*
Cristalografia por raio X, 362
Cristas/crista, **101**, 101*f*
Cromatina, **98**, 99*f*
Cromatóforos (tilacoides), 102*f*
de bactérias, **87**, 87*f*, 135, 138, 138*t*
de eucariotos, **101**, 138*t*
Cromóforos, 62
Cromossomo bacteriano artificial (BAC), 254*f*
Cromossomos bacterianos, **90**
Cromossomos, **98**, **204**
bacterianos, **90**, 96*t*, 102
de *Escherichia coli*, 204-205, 205*f*, 231*f*
DNA e, 90, 204-205, 205*f*
eucariotos, 96*t*, **98**
procariotos, 90, 96*t*, 204-205, 205*f*
sequências de bases e, 205
Cronobacter sakazakii, 301
Cronobacter, **301**
Crossing over, **226**, 226*f*
em bactérias, 226, 226*f*
em células de eucariotos, 226
Crustacea (classe), 351
Crustáceos, exoesqueleto de quitina de, 96
Cruz, Oswaldo, 4*t*
Cryphonectria parasitica, ferrugem da castanheira causada por, 331
Cryptococcus (*Filobasidiella*), 324, 329*t*, 330
Cryptococcus gattii, 319, 319*f*, 321*c*, 328*c*, 330*c*, 615*b*, 627
doença infecciosa emergente e, 331*c*
Cryptococcus grubii, 615*b*, 626
Cryptococcus neoformans, 626-627, 626*f*
em pacientes com Aids, 540*t*
propriedades patogênicas, 432
Cryptosporidium hominis, 734, 734*f*, 737*b*
associada à Aids, 540*t*
diarreia causada por, nitazoxanida para tratar, 567
interleucina 12 para tratar, 471*b*
Cryptosporidium parvum, 734, 737*b*
Cryptosporidium, 319, 341, 343*t*, 399, 734, 734*f*
doenças infecciosas emergentes e, 18
evitando surtos, 347*b*
interleucina 12 e, 471*b*
oocistos de, 347*b*, 347*f*, 734, 784
remoção do reservatório de água, 785
resistente ao cloro e, 347*b*
surtos de diarreia e, 18, 341, 347*b*
vias de transmissão, 347*b*
CSF (fator estimulador de colônias), 471
geneticamente modificado, 250, 252*t*
CTL (linfócitos T citotóxicos, 440*t*, **481**, 483, 483*f*, 485*t*, 488*f*, 525, 532, 532*f*, 539, 544
CTLp (precursor de células T citotóxicas), **481**, 483, 483*f*, 488*f*
CTPis (células-tronco pluripotentes induzidas), **530**
Cubicina (daptomicina), 555*t*, 562
Culex (mosquito), como vetor
da encefalite de St. Louis, 628*b*
da encefalite do Oeste do Nilo, 400*t*
de encefalite arboviral, 353*t*, 628*b*
de encefalite por arbovírus, 402*t*
Culiseta (mosquito), como vetor da encefalite equina oriental, 628*b*
Culturas bacterianas (crescimento de)
curvas de crescimento, ***165***-166, 166*f*
divisão bacteriana, 163-164, 164*f*
fases de crescimento, 165-166, 166*f*
obter puras, 162-163, 163*f*
preservar, 163
tempos de geração, ***164***-165, 164*f*
Culturas bacterianas puras, método de estriamento em placa para obtenção, **163**, 163*f*
Culturas celulares (virais), **367**-368, 368*f*
para o desenvolvimento de vacinas, 497
para vírus de plantas, 384
Culturas de batatas
grande praga da batata irlandesa, 336
inserção de toxinas modificadas geneticamente no interior, 257
modificadas geneticamente para produção de proteínas antigênicas, 497
Phytophthora infestans infectando, 336
viroide do tubérculo fusiforme da batata (PSTV), 384, 384*f*
Culturas, **157**
crescimento bacteriano em, 163-172. *Ver também* Meios de cultura
Cupins
bactérias espiroquetas e, 307
como exemplo de endossimbiose, 94*b*
fungo *Paecilomyces fumosoroseus* como biocontrolador, 330
Cupins da madeira, 94*b*
Cupriavirus, 139
Curativos cirúrgicos, nas infecções associadas aos cuidados de saúde, 405
Curativos, antissépticos quat neutralizados por, 191
Curva de crescimento bacteriano, **165**-166, 165*f*, 166*f*
Curva de crescimento de fase única (viral), **369**, 369*f*
Curva de precipitação, 503*f*
Curvas aritméticas de mortalidade, vs. cálculos logarítmicos, 179*f*
Cutículas
de cestódeos, 347
de trematódeos, **344**
CVP (carga viral plasmática), **540**-541
CXCR4 (correceptores de quimiocina), 536
Cyanophora paradoxa, 268*f*
Cyclospora cayetanensis, 341, 406*t*, 735, 737*b*

D

Dalfopristina (Synercid), 555*t*, **561**-562
D-Aminoácidos, 40, 40*f*, 81
Dança de São Vito (coreia de Sydenham), **642**
Dapsona, para tratar hanseníase, 618, 632*b*
Daptomicina (Cubicina), 555*t*, 562
Darwin, Charles, 265
DCIG. *Ver* Doença de imunodeficiência combinada grave (DCIG)
DDT, 14, 16, 778
De terminação (sítio da fita de DNA), **210**, 210*f*
Decímetro (dm), 52*t*
Decomposição, no ciclo do carbono, 773
Decompositores
fungos como, 321
mofos aquáticos como, 335
oomicotas como, 335, 336*f*
Defecação, **444**, 463*t*
Defensinas, 462, 709
Defesas corporais, 15. *Ver também* Imunidade
adaptativa vs. inata, **442**
imunidade adaptativa, 423, **442**, 468-491, **469**
imunidade inata, 439-467, **442**, 468
primeira linha de defesa, 440*b*, 442-445, 463*t*
segunda linha de defesa, 446-464, 463*t*
fagócitos, 449-452
febre, **455**
inflamação, **452**-455
substâncias antimicrobianas, 456-464
sistema complemento, **456**-460
terceira linha de defesa, 440*b*
Defesas do corpo humano. *Ver* Imunidade
Deficiência de ADA (adenosina desaminase), 14
Deficiência de adenosina desaminase (ADA), 14
Deficiência de C6, 439
Deficiência de lipoproteína de baixa densidade (LDL), 15
Deficiência de receptores de LDL, 15
Degeneração do código genético, **211**, 219, 248
Degeneração macular, RNA de interferência (iRNA) e, 251
Degermação, 177*t*, **177**, 191, 196*t*
sabões para, 191, 191*f*, 196*t*
swabs de álcool para, 189, 196*t*
Degradação de substâncias químicas sintéticas
biorremediação, **779**, 779*f*
compostagem, **779**
resíduos municipais sólidos, 779
Deinococcus radiodurans, 307
Deinococos, 307
Deleção clonal, **476**
Delirium, febre e, 455
Deltaproteobactérias, 291*t*, 292, 301-302
Deltaviridae, 366*t*
Demanda bioquímica de oxigênio (DBO), no tratamento de esgoto, **785**
Dengue grave, **660**
Dengue, 365*t*, 637, 658*b*, **660**, 662*b*
Caso clínico, 638*c*, 655*c*, 660*c*, 664*c*, 670*c*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
como doença infecciosa nacionalmente notificável, 410*f*
estratégias de tratamento, 622*t*
grave, **660**

mosquito *Aedes* como vetor, 353*t*, 402*t*
sorotipo 1 (DENV-1), 664*c*
transportes modernos e disseminação de, 407
Densidade óptica/DO (absorbância), 170, 171*f*
Dentes, formação de biofilmes como placas, 156, 202*b*
Dentes, seres humanos saudáveis, 709*f*
Dentina, 710, 710*f*
deriva antigênica, **696**
Derivados de corantes, como agentes antimicrobianos, 10-11
Derivados do leite
estimando populações bacterianas em, 169
estreptococos importantes para a produção de, 310
iogurte, 799
Listeria e, 311
Listeria monocytogenes e, 311
manteiga/soro de leite coalhado, 799
micróbios utilizados na produção de, 310, 799
nata cultivada, 799
pasteurização de, 182
queijo. *Ver* Queijo
teste de fosfatase e, 182
Dermacentor andersoni (ácaro da madeira)
como vetor de *Rickettsia rickettsii*, 402*t*
febre maculosa das Montanhas Rochosas transmissível por, 353*t*, 654
Dermacentor spp., 353*t*
Dermacentor variabilis (carrapato do cão), febre maculosa das Montanhas Rochosas transmissível por, 654
Dermatite alérgica de contato, 516*t*, **525**-526, 525*f*, 526*f*
células TH17 e, 482
Dermatite de contato, alérgica, 516*t*, **525**-526, 525*f*, 526*f*
liquens causando, 331
Dermatite por *Pseudomonas*, **586**-588, 587*b*
Dermatite, *Pseudomonas*, **586**-588
Caso clínico, 603*c*
Dermatófitos, **329**, **595**
dermatomicoses (micose cutâneas) causadas por, 329, 329*t*
enzima queratinase secretada por, 329
Dermatomicose (micoses cutâneas), 329*t*, **329**, **595**-596, 596*f*
cetoconazol para tratar, 564
Derme, **442**, 443*f*, **580**, 580*f*
Dermicidina, 462
Derramamento de óleo
bactérias que degradam, 31*b*, 131
biorremediação de, 14, 779
Derramamento de óleo do Golfo (2010), biorremediação e, 14, 779*f*
Desaminação, **131**, **774**
Desastre nuclear de Chernobyl, liquens e, 332
Desastres naturais, cólera após, 720-721*b*
Desastres, doença e cólera natural, 720-721*b*
estratégias para preparação para desastres, 721*b*
Desbridamento, **614**
Descarboxilação, **123**, 124*f*, **131**, 134*f*
teste bioquímico para, 131, 134*f*
Descelularização, 529
Descobertas médicas, acidentais, 11
Descongelamento, de ciclos de congelamento-descongelamento, 183-184
Desentupidores, 2, 14
Desenvelopamento na multiplicação viral, 373*f*-374, 373*t*, 375*f*, 377*f*
Desequilíbrios de eletrólitos, febre e, 455
Desgranulação, **517**, 517*f*
Desidratação, febre e, 455
Desidrogenação, **118**, 118*f*, 131. *Ver também* Reação redox (reação de oxidação-redução)
teste bioquímico para, 131
Desinfecção e liberação no tratamento do esgoto, 786*f*, 787
Desinfecção, 177*t*, 177. *Ver também* desinfetantes
avaliando a eficiência de, 187, 187*f*
princípios de, 187
tratamento da água, 784*f*, 785
Desinfestação, 797
Desinfetantes
agentes/surfactantes ativos em superfícies, 188, 188*f*, 191, 191*f*, 196*t*
alcoóis, **189**-190, 189*t*, 195*t*, 196*t*
aldeídos, **192**, 196*t*
antibióticos como, 192
antissépticos vs., 177
avaliando a eficácia de, 187, 187*f*
bactérias que podem crescer em, 191*f*, 195
bifenóis, **188**, 188*f*, 195*t*, 196*t*
biguanidas, 188, 196*t*
Cepacol, 191, 196*t*
clorexidina, 188, 195*t*, 196*t*
cloro, 187*f*, 188-189, 196*t*
conservantes alimentares químicos, 191-192, 196*t*
detergentes, 191, 191*f*, 196*t*
dióxido de enxofre, 191
escolhendo eficientes, 187
esterilização do plasma, 193
esterilização química, 192-193, 196-197*t*
fenol, 9, 9*f*, 188, 188*f*, 195*t*, 196*t*
fenólicos, 188, 188*f*, 195*t*, 196*t*
formaldeído, 192
glutaraldeído, 192, 195*t*, 196*t*
halogênios, 188-189, 196*t*
hexaclorofeno, 187*f*, 188, 188*f*
iodo, 188, 195*t*, 196*t*
líquidos supercríticos, 193-194, 197*t*
membrana plasmática bacteriana danificada por, 87
mercúrio, 190, 196*t*
metais pesados, 190, 190*f*, 196*t*
método discodifusão para avaliar, **187**, 187*f*
nitratos/nitritos, 192, 196*t*
peróxido de hidrogênio, 194, 196*t*, 197*t*
peroxigênios, **194**, 197*t*
prata, 190, 190*f*
quats, 87, 187*f*, **191**, 191*f*, 195, 195*t*, 196*t*
sabões, 191, 191*f*, 196*t*
sobre, 190, 190*f*
sulfadiazina de prata, 190, 196*t*
Surfacina, 190
temperatura e eficácia de, 178
testes uso-diluição para avaliar, **187**
tipos de, 188-194
triclosan, 188, 188*f*, 196*t*, 562
usos iniciais de, 9
zinco, 190
Desinfetantes ácido-aniônicos de superfície, 191, 196*t*
Desnaturação de proteínas
por agentes antimicrobianos, 179, 189, 196*t*
por pasteurização, 182, 186*t*
Desnaturação de proteínas, **43**, **114**, 115*f*
por tratamentos de aquecimento, 180-182, 186*t*
Desnitrificação, **775**, 775*f*
Desoxiguanosina, 566*f*
Desoxinucleotídeos (dNTPs), 244*f*
Desoxirribonucleases, 585
Desoxirribose, 36, 44*f*, **45**, 204
na replicação do DNA, 207*f*-208*f*
Dessecação, **184**, 186*t*
Dessensibilização a antígenos, **521**
para a alergia à penicilina, 520
Dessulfurização, **131**
Desulfovibrionales, **301**
Detergentes aniônicos, 84*t*
bactérias gram-negativas vs. gram-positivas e, 84*t*
Detergentes catiônicos, como agentes antimicrobianos, 191, 196*t*
Detergentes e sabões, 191, 191*f*, 196*t*
bactérias gram-negativas e, 81, 84*t*
catiônicos, 191, 196*t*
higienizadores ácido-aniônicos, 191
SDS, 249*f*
Deterioração de acidez plana, de alimentos enlatados, **796**
Deterioração dos alimentos
ácido láctico e, 129
alimentos ácidos e, 796-797
bactérias *Clostridium* e, 614-616, 796
bactérias *Pseudomonas* e, 298
bactérias *Salmonella* e, 299
dano bacteriano vs. por mofo, 330
de alimentos enlatados, 796-797
acidez plana, **796**
anaeróbios termofílicos, **796**
esterilização comercial para impedir, 177*t*, **177**, **795**-796, 795*f*, 796*f*
fermentação e, 8, 129
pasteurização e, **8**, **182**, 186*t*
pH e, 152
produtos da degradação de anaeróbios termofílicos, **796**
refrigeração e, 151*f*, 183-184, 298, 311, 613, 616
relação entre micróbios e, 8, 795-796
temperatura e, 151, 151*f*
Deterioração por putrefação, de alimentos enlatados, 796
Determinação de microrganismos, 52
unidades métricas de comprimento/equivalentes nos Estados Unidos, 52*t*
determinantes antigênicos (epítopes), 472, **472***f*, 477, 477*f*, 504
Deuteromycota, 327
Devescovinídeos, 94*b*
Dextran, 37, 709, 710*f*
Actinomyces, Streptococcus mutans e placa dentária, 420, 430, 709
Dextran-sacarose, produzida por *Streptococcus mutans*, 430
DGC (doença granulomatosa crônica, 456*c*
interferon para tratar, 464*c*
D-glicose, 40
DHAP (di-hidroxiacetona fosfato), 121, 122*f*, 133*f*, 143*f*
DI_{50}, para expressar a virulência de toxinas, **420**
Diabetes melito dependente de insulina, **528**
Diabetes melito, **528**
insulina produzida pela tecnologia rDNA, 239, 248, 251, 252*t*
mucormicose e, 330
terapia gênica e, 15
Diacetis, 799
Diagnóstico diferencial, **643***b*
Diagnóstico imunológico, 500-511. *Ver também* testes diagnósticos
Diagnóstico, diferencial, **643***b*
Diálise renal
pacientes em risco de sepse gram-positiva, 640
resistência a antibióticos se desenvolvendo na, 411*b*
Diapedese, **454**, 454*f*
Diarreia associada à água recreacional, 347*b*
Diarreia do viajante, 427*t*, **722**
E. coli enterotoxigênica e, 231, 299, 427*t*, **722**
exotoxinas como causa de, 231, 427*t*
Diarreia infantil, *E. coli* patogênica e, 231
Diarreia transmissível pela água
Cryptosporidium como causa de, 347*b*
Cyclospora cayetanensis como causa de, 341
Diarreia, 343*t*, 713. *Ver também* Sistema digestório; Doenças microbianas de, associada ao uso de antibióticos, 427*t*
associada a *Clostridium difficile*, 308, 390*c*, 392, 403*c*, 405*c*, 406*t*, 407*c*, 412*c*, 427*t*, 445, **724**, 726*b*

associada a cuidados de saúde, 403*t*, 403*c*, 405*c*, 407*c*, 412*c*
Caso clínico, 390*c*, 403*c*, 405*c*, 407*c*, 412*c*
cólera e, 298, 427*t*
criptosporidiose e, 18, 343*t*
Cryptosporidium causando, 343*t*
Cyclospora cayetanensis causando, 406*t*
do viajante, 231, 299, 427*t*, **722**
Escherichia coli 0157:H7 e, 17-18, 80, 406*t*
expulsão de micróbios por meio da, **444**
hemorrágica, 406*t*
microsporídios causando, 326, 326*f*, 329*t*
mortalidade na primeira infância e, 713
na primeira infância, 231
persistente, em pacientes com HIV/Aids, 539, 540*t*
sanguinolenta, de *E. coli* produzindo Shiga toxina e, 708*c*
shigellose e, **714**
transmissível pela água (recreacional), 341, 347*b*
Diatomáceas, 333*t*, 335, 335*f*
surto de doença neurológica por ingestão de, 335
DIC (coagulação vascular disseminada), 428, 469*c*, 470*c*
Dicer (enzima), 251
Dicloroisocianurato de sódio, 189
Dictyostelium, 344*f*
Differin (adapaleno), 589
Difração, **56**, 57*f*
Difteria cutânea, **679**
Difteria, 16, 91, 229, 427*t*, **678**-679, 679*f*, 681*b*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
Corynebacterium diphtheriae causando, 229, 312, 372, 427*t*, 678, 679*f*, 681*b*
difteria cutânea, **679**
epidemia de 1990, intensificação da vacinação adulta e, 407
membrana na garganta característica de, 679
sintomas de, 394, 427*t*, 678, 679
toxina causando. *Ver* Toxina da difteria
vacina, 494*t*, 495*t*, 498, 613, 679, 682-683*b*
Difteroides, como microbiota normal
da pele, 581
da uretra, 392*t*
do nariz, 392*t*
do olho, 392*t*
Difusão
facilitada, **87**-88, 88*f*
quimiosmose e, 125, 127*f*
simples, **87**, 87*f*, 88*f*
Difusão facilitada, **87**-88, 88*f*
Difusão simples, **87**, 87*f*, 88*f*
Digestão do lodo no tratamento do em, 314, 786*f*, 787-788, 788*f*
Digestores anaeróbios do lodo, 787-788
Di-hidroxiacetona fosfato (DHAP), 121, 122*f*
na biossíntese de lipídeos, 143*f*
no catabolismo de lipídeos, 133*f*
Di-iodo-hidroxiquina (iodoquinol), 567
modo de ação/usos, 556*t*
Dilatação, dos vasos sanguíneos (vasodilatação), **453**, 454*f*
Diluição seriada, **167**-168, 167*f*
Dímeros
IgA secretora e, 473-474
não reparados, e cânceres de pele, 222
Dímeros de pirimidina, 207*t*
Dímeros de timina
exposição à luz UV e, 184-185, 222, 222*f*
não reparado, câncer de pele e, 222
reparo de excisão de nucleotídeo e, 222, 222*f*
Dimeticona, 598
Dimorfismo sexual, **350**
Dimorfismo, **323**, 323*f*
sexual, **350**
Dinoflagelados (plâncton), 266*f*, 333*t*, **335**, 335*f*, 343*t*
bactérias planctônicas, biofilmes e, 156
fotossíntese de, e o suprimento de oxigênio da Terra, 337
proliferações e água poluída, 337
Dinoflagellata, 333*t*
Dióxido de carbono supercrítico, 193-194, 197*t*
Dióxido de carbono, 31
atravessa a membrana plasmática por difusão simples, 87
bactérias fotossintéticas e, 92
capnófilos e, 160
ciclo de Krebs e, 123, 124*f*, 132
como produto final da fermentação, 130*f*, 132*t*
cultivando micróbios e, 160
"fixado" 135, 773
fotoautotróficos e, 154
incubadoras, 160
na fotossíntese, 133-134
no ciclo de Calvin-Benson, 135, 137*f*
processos catabólicos e, 132*t*, 134*f*
produzido por leveduras, 132*t*, 323
quimioautotróficos e, 154, 294
supercrítico, 193-194, 197*t*
Dióxido de cloro, 189, 193
ooscistos de *Cryptosporidium* destruídos por, 734
Dióxido de enxofre, como aditivo alimentar, 191
DIP. *Ver* Doença inflamatória pélvica (DIP)
Dipeptídeo, 42, 42*f*
Diphyllobothrium latum tênia do peixe, 736, 737*b*
Diplobacilos, **74**, 74*f*
Diplococos, **74**, 74*f*
Diplomonadídeos, 343*t*
Direção 5′S⟶3′, 206, 207*f*, 208*f*, 211
Dirofilaria immitis, 351, 351*f*
bactérias *Wolbachia* essenciais para, 351
Disbiose, doenças inflamatórias do intestino e, 518*b*
Discriminador de células ativado por fluorescência (FACS), **507**, 509*f*
Disenteria amebiana (amebíase), 319, 339, 340*f*, 343*t*, 735, 735*f*, 737*b*
di-iodo-hidroxiquina (iodoquinol) para tratar, 567, 735
metronidazol para tratar, 567, 735
portal de entrada, 418
portal de saída, 434
Disenteria bacilar. *Ver* Shigelose (disenteria bacilar)
Disenteria balantidial, 343*t*
Disenteria, **713**
amebiana. *Ver* Disenteria amebiana (amebíase)
bacilar. *Ver* Shigelose (disenteria bacilar)
balantidial, 343*t*
Balantidium coli causando, 342, 343*t*
epidemia, resistência a antibióticos e, 231
Shigella causando, 300
Disgenesia reticular, 534*t*
D-isômero, **804**
Displasia cervical, em pacientes com Aids, 540*t*
Dissacarídeos, **36**, 36*f*, 81
Dissimilação, **776**, 778*f*
Dissociação (ionização), **32**, 32*f*, 33*f*
Distrofia muscular de Duchenne, 14
Distrofia muscular, de Duchenne, 14
Distúrbios familiares, 383
Distúrbios hematológicos, anemia falciforme, 219
Distúrbios hereditários
deficiências do complemento, 458
doença de Huntington, 220, 254
doença falciforme, 15, 219-220, 397
insônia familiar (fatal), 383
xeroderma pigmentoso, 222
Distúrbios vasculares do colágeno, 458
Disúria, 749
Diuréticos, baixa contagem de leucócitos e, 441*b*
Diversidade
genética, 223, 226, 233
microbiana, 315-316, 772
Diversidade genética, 223, 226, 233
evolução, 233
Diversidade microbiana, 315-316
no tamanho do genoma, 315
nos hábitats, 772
simbiose e, 315, **772**
Divisão binária, 4, **73**, 96*t*, **163**, 164*f*, 276*t*
de cianobactérias, 303, 303*f*
Rickettsia e, 293
vírus e, 359*t*
Divisão celular
curvas de crescimento bacteriano, **165**-166, 166*f*
em células procarióticas vs. eucarióticas, 96*t*
em eucariotos vs. procariotos, 73
estrutura complementar do DNA e, 204
Djembe, 42*c*
DL_{50}, para expressar potência de toxinas, **420**
dm (decímetro), 52*t*
DNA (DNA complementar), 246, **247**, 247*f*
biblioteca, 247
DNA amplificado, 243-244, 244*f*, 281
DNA antissenso, explorado como terapia gênica, 251
DNA complementar (cDNA), 246, **247**, 247*f*
DNA conservado, 266*f*
DNA do fago, 229, 241, 369-372, 370*f*, 371*f*, 372*f*
DNA dos vírus com transcriptase reversa, 374*t*
DNA puro
processo de transformação e, 226
vacinas e, 496
DNA sintético, 247-248, 247*f*
utilizado para produzir insulina humana, 251
DNA, 36, 44*f*, **45**, 202*f*
agentes antimicrobianos e, 179
agentes mutagênicos e, 220-225
amplificação de, 243-244, 244*f*, 281
antibióticos que inibem, 552
balas via canhões de gene, 246*f*, 256
código de barras de DNA proposto, 281
complementar (DNAc), 246, **247**, 247*f*
conjugação, 13, 80
conservado, 266*f*
dano ao, por luz UV, 185, 186*t*
dano por radiação ao, 184-185, 186*t*
de células bacterianas, 76*f*, 90
de vírus, 5, 359, 359*t*, 361
dupla-hélice, 44*f*, **45**, 55*f*, 204
em células eucarióticas, 98, 267*t*
genotoxinas e quebra de, 427-428, 427*t*
em células procarióticas, 76*f*, 267*t*
enzimas do processo de replicação, 205-209, 207*t*
esqueleto de açúcar-fosfato do, 204, 207*f*, 242, 242*f*
estrutura do, 44*f*, 45, 204-205, 205*f*, 206, 207*f*-209*f*
expressão regulada por óperons, 202*b*
extração de múmias/plantas/animais extintos, 256
fago, 229, 241, 369-372, 370*f*, 371*f*
fitas complementares, 204
fitas superespiraladas do, 205, 205*f*
localização em células eucarióticas, 98
microscópios STM para visualizar, 61, 61*f*

mitocondrial, 101
mutação e, 218-225. *Ver também* Mutações
na divisão binária, 164*f*
"nu", processo de transformação e, 226
pares de bases, **204**
proteína envolvida no reparo de, 61*f*
recombinante, **13**. *Ver também* Tecnologia do DNA recombinante (rDNA)
replicação, 205-209. *Ver também* Replicação do DNA
RNA comparado ao, 46*t*
síntese de proteína e, 142
sintético, 247-248, 247*f*
sondas, **249**, 249*f*
transcrição e, 206*f*, **209**, 210*f*
transferência, pilus e, 80
vacinas, 496
DNA-girase, 207*t*
DNA-ligase, 113*t*, 207*t*, 208*f*
construindo o DNA recombinante, 242, 242*f*
DNA-neto, alterado, 219*f*, 221*f*
DNA-polimerase, **206**, 207*t*, 208*f*
bactérias de chaminés hidrotermais marinhas de grandes profundidades, 153*b*
capacidade revisora da, 208-209
DNA-polimerase I, 113
no processo do PCR, 243, 244*f*
DNA-T, 256-257, 257*f*
DO (densidade óptica)/absorbância, 170, 171*f*
Doadores de elétrons, 27, 28*f*
na produção de energia, 137*f*
Doadores de prótons, ácidos como, 32
Doença aguda, **396**
Doença arboviral, como doença infecciosa nacionalmente notificável, 410*f*
Doença crônica, **396**
Doença da artéria coronária, 15
estreptoquinase para tratar o bloqueio de, 422*b*
Doença da galha-da-coroa, 256, 257*f*, 294
Doença da vaca louca (encefalopatia espongiforme bovina), **17**, 195, 383, 406*t*, 630*f*, **631**-632
Doença de Addison, 528*t*
Doença de Alzheimer, proteínas complemento implicadas na, 458
Doença de Chagas (tripanossomíase americana), 338, 343*t*, 353*t*, 402*t*, 452, 650*b*, **662**-663, 662*f*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
estratégias de manejo, 622*t*
Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), **17**, 383, **630**-631, 631*t*, 632*b*
variante CJD, comparada, 631-632, 631*t*
Doença de Crohn, 453, 518*b*
anticorpos monoclonais para tratar, **501**
células TH17 e, 482
colo ulcerado da, 518*f*
interleucina 12 e, 471*b*, 518*b*
lidando com vermes, 519*b*
Doença de Graves, **526**
tipagem HLA para determinar suscetibilidade, 528*t*
Doença de Hansen. *Ver* Leprosia (doença de Hansen)
Doença de Huntington, 220, 254
Doença de imunodeficência combinada grave (DICG), 14, 534*t*
Doença de Lyme, 353*t*, 399, 402*t*, 650*b*, 651-653, 652*f*, 653*f*. *Ver também Borrelia burgdorferi*
agente causador de, 78, 402*t*
aumentos de, e medidas de controle animal, 407
Borrelia e, 307, 651
carrapato (*Ixodes*) como vetor, 351*f*, 353, 353*t*, 402*t*, 651-652, 652*f*
casos relatados em 1999 a 2013, por ano, 409*f*
casos relatados em 2012, por mês, 421*f*
casos relatados por estado, 652*f*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
diagnóstico de, 653
reservatórios de infecção para, 400*t*, 651-652, 652*f*
sintomas, 650*b*, 652-653, 653*f*
transmissão devido à, 400*t*
Western blotting para diagnosticar, 278, 279*f*
Doença de Newcastle em frangos, 366*t*, 701*c*
Doença de Pompe, 252*t*
Doença de Vincent (boca de trincheira), 712*b*, **712**
Doença de Weil, 750
Doença de Whipple, PCR utilizada na causa da identificação, 281
Doença do bicho da seda, trabalho de Pasteur na, 9
Doença do cisto hidático, **348**, 349, 349*f*, **736**-738, 737*b*, 738*f*
Doença do olmo holandês, 331
Doença do sono. *Ver* tripanossomíase africana (doença do sono)
Doença do soro, 516*t*, 617
Doença emaciante crônica, doença por príons afetando veados selvagens/alces, **630**
Doença endêmica, **396**
Doença enxerto *versus* hospedeiro (GVH), **531**, 534*c*
tempestade de citocinas e, 471
Doença epidêmica, 396
cólera, após desastres naturais, 720-721*b*
doenças infecciosas emergentes, **16**-19
tifo epidêmico. *Ver* Tifo
Doença esporádica, **396**
Doença falciforme, 397
mutação de troca de sentido e, 219-220
terapia gênica e, 15
Doença fulminante, 596-597
Doença granulomatosa crônica (DGC), 456*c*
interferon gama para tratar, 464*c*
Doença granulomatosa, crônica, 252*t*
Doença GVH (enxerto *versus* hospedeiro), **531**, 534*c*
Doença hemolítica do recém-nascido (HDNB), **523**, 523*f*
Doença hepática. *Ver* Leptospirose
Doença infecciosa de notificação (Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos), **410**-412
Doença inflamatória pélvica (DIP), **757**, 757*f*, 766*b*
Chlamydia trachomatis como causa de, 757
gravidez ectópica e, 757
infertilidade possível resultante de, 757
Neisseria gonorrhoeae como causa de, 757
Doença latente, **396**
Doença mão-pé-boca, 595
Doença pandêmica global, 16
Doença pandêmica, 16, **396**
Doença periodôntica, **711**-712, 712*b*
fases da, 711*f*
Doença pneumocócica invasiva, como doença de notificação nacional, 410*f*
Doença por parainfluenza, 366*t*
Doença subaguda, **396**
Doenças autoimunes do imunocomplexo, 527
deficiência do complemento, 462*b*
Doenças autoimunes, 515, **526**-528. *Ver também doença específica*
citotóxicas, 526-527
leucograma e, 441*b*
mediada por células, 527-528
perda de autotolerância e, 536
reações do imunocomplexo, 527
Doenças bacterianas
da pele, 581-590
exantemas causados por, 586*b*, 587*b*
do sistema circulatório, 639-655
do sistema digestório, 709-724
boca, 709-712, 712*b*
sistema digestório inferior, 712-724
do sistema linfático, 639-655, 643*b*, 650*b*, 668*b*
do sistema nervoso, 609-618
do sistema reprodutivo, 751-762, 764*b*, 766*b*
do sistema respiratório, 678-680, 681-694, 702*b*
do sistema urinário, 749-751, 750*b*
doenças tropicais negligenciadas (DTNs), 622*b*
dos olhos, 599, 599*b*, 602-603
Doenças comunicáveis, **396**
métodos de controle, 493
Doenças contagiosas, **396**
Doenças da boca, 712*b*
cáries dentárias (queda de dentes), **709**-711, 710*f*, 712*b*. *Ver também* cáries dentárias (queda de dentes)
Haemophilus e, 301
Doenças das raízes moles das plantas, bactérias *Erwinia* como causa, 300
Doenças do sangue, 397
Doenças dos recém-nascidos
anticorpos IgG e, 474*t*
candidíase ocorrendo em, 330
HIV, 515
sepse neonatal, 311, 313*c*, 314*c*, 640
soluções de nitrato de prata e, 190
Doenças fúngicas, 320. *Ver também* Infecções fúngicas (micoses)
da pele, 584*b*, 596-597, 596*f*
de unhas, 595-596
dificuldade em tratar, 601*b*
do sistema digestório, 732-733, 737*b*
do sistema nervoso, 615*b*, 626-627, 626*f*
do sistema respiratório, 698-701,702*b*
dos sistemas reprodutivos, 764-765, 764*b*, 766*b*
medicamentos antifúngicos para tratar, 552
Doenças genéticas
distúrbios familiares, 383
terapia gênica e, 14-15, **251**
teste/triagem para, 254
Doenças helmínticas
do sistema digestório, 735-741, 737*b*
prevalência mundial de, 735, 735*f*
doenças tropicais negligenciadas (DTNs), 622*b*
dos sistemas circulatório/linfático, 668-670, 668*b*
Doenças imunodeficientes, 534*t*
Doenças infecciosas emergentes (EIDs), **16**-19, 319, **405**-407, 406*t*
critérios para identificar, 405-406
desenvolvimento de vacinas e, 497
fatores contribuindo para, 16, 201, 406-407
genética e, 201
por micróbio/ano/doença, 406*t*
Doenças Infecciosas Emergentes (periódico científico), 407
Doenças infecciosas, **16**. *Ver também* Doenças microbianas
classificação e, 395-397
clima e, 397-398
contagiosas, **396**
determinação da etiologia e, 394-395, 395*f*
diagnóstico de, 395-396
disseminação de, 398-402
reservatórios de infecção e, 398-399
transmissão, 399-402, 400*t*, 402*t*
doença aguda e, **396**
doença crônica e, **396**
doença endêmica e, **396**
doença epidêmica e, 396, 396*f*
doença pandêmica, **396**
doenças de comunicação e, **396**
doenças esporádicas, **396**
doenças não comunicáveis, **396**
duração ou gravidade das, 396-397

emergentes (DIEs), **16**-19. *Ver também* Doenças infecciosas emergentes (DIEs)
fatores de predisposição, **397**-398
frequência de ocorrência e, 396
genômica dos patógenos e, 255
gravidade ou duração de, 396-397
impressão digital de DNA e, 255, 256*f*, 280*f*
incidência de, **396**
inoculações experimentais, ética de, 395
métodos de controle, 493. *Ver também* Vacinas
ocorrência de, 396
padrões de, 397-398
períodos de incubação, **398**, 398*f*, 419*t*
portadores de, **399**
postulados de Koch e, **394**-395
prevalência e, **396**
recorrência de surto de norovírus, 192*c*, 194*c*, 195*c*
reservatórios de infecção, **398**-399
sinais, vs. sintomas em, **395**-396, 398
surto de norovírus (Foco clínico), 259*b*
Doenças intestinais inflamatórias (DII)
disbiose e, 518*b*
Panorama, 518-519*b*
transplantes fecais para tratar, 519*b*
Doenças microbianas
causadas por agentes não identificados, 632-633, 670
com sintomas neurológicos ou paralisias, 632*b*
da pele, 579, 581-599
do sistema reprodutor, 751-767
do sistema circulatório, 637-674
do sistema digestório, 707-745
do sistema linfático, 637-674
do sistema nervoso, 607-636
do sistema respiratório, 54*b*, 77, 675-706
do sistema urinário, 749-751
dos olhos, 599-602
Doenças não comunicáveis, **396**
Doenças neurológicas, 220, 335, 383
diatomáceas como causa de, 335
encefalopatias espongiformes, 195, 383, 630-632, 630*f*, 631*t*
príons como causa de, 383
Doenças por protozoários, 343*t*, 432-433
do sistema circulatório, 661-667
do sistema digestório, 733-735, 737*b*
do sistema linfático, 650*b*, 661-667
do sistema nervoso, 615*b*, 627-630, 629*f*, 632*b*
do sistema reprodutivo, 764*b*, 765-767, 766*b*
doenças tropicais negligenciadas (DTNs), 622*b*
dos olhos, 599*b*, 603
zoonótica, 400*t*
Doenças que destroem tecidos
actinomicose, 313
fasceíte necrosante, 277, 310, 411*b*, **585**-586, 585*f*
micetoma, 313
Doenças renais
leptospirose, 746, **749**-751, 750*b*
pielonefrite, **749**, 750*b*
síndrome hemolítico-urêmica, 410*f*, 719
Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). *Ver* Infecções sexualmente transmissíveis (STIs)
Doenças transmissíveis por alimentos
antibióticos da alimentação animal e, 573*b*
Campylobacter jejuni e, 302
Clostridium perfringens gastrenterite por, 308, **723**-724, 726*b*
Cronobacter sakazakii e, 301
enterotoxinas de *E. coli* causando, 299
epidemia, *E. coli* 0157:H7, 18, 78
fasciolíases (trematodíases alimentares), 622*t*
Listeria monocytogenes e, 612-613
PulseNet para rastrear, 254, 796*c*
Salmonella typhi e, 300
Salmonella typhimurium e, 796*c*, 797*c*, 801*c*, 804*c*, 806*c*, 807*c*
salmonelose, 300, 715-716, 717*b*
síndrome hemolítico-urêmica (SHU), 719
Staphylococcus aureus e, 309, 310, 427*t*, 713-714, 713*f*, 726*b*
teste diagnóstico para evitar, 511
transmissão de doenças e, 400, 400*t*, 401*f*
vírus da hepatite A e, 358
Doenças transmissíveis por carrapatos, 281, 293, 307, 351, 353*t*
Doenças transmissíveis por vetores
dos sistemas circulatório e linfáticos, 642, 647-655, 650*b*
por vetor artrópode/doença, 353*t*
Doenças tropicais negligenciadas (DTNs), 735-741
estratégias de tratamento, 622*t*, 623
hidatidose, **348**, 349, 349*f*, **736**-738, 737*b*, 738*f*
nematódeos e, 738-741
Panorama, 622-623*b*
tênias e, **736**, 737*b*
Doenças tropicais, negligenciadas. *Ver* Doenças tropicais negligenciadas (DTNs)
Doenças vegetais, viroides como causa de, **384**
Doenças virais
da pele, 590-595
exantemas causados por, 584*b*, 586*b*, 587*b*
descoberta de interferons e, 13
desenvolvimento de medicamentos para tratar e, 11
do sistema circulatório, 655-661
do sistema digestório, 724-732
do sistema linfático, 643*b*, 650*b*, 655-661
do sistema nervoso, 618-626
do sistema reprodutivo, 762-764, 766*b*
do sistema respiratório inferior, 694-698, 702*b*
superior, 375, 378, 680, 681*b*
doenças tropicais negligenciadas (DTNs), 622*b*
dos olhos, **599**-600, 599*b*
Dogma central da biologia molecular, **202***b*
Domínio (taxonômico), **291**
definido, **270**, 271*f*
do sistema de três domínios, 5, 265-268, 266*f*
Domínio Archaea, 72, 73, **265**-266, 266*f*, 267*t*, 291, 291*t*, 314, 314*f*
membros de, 265, 266*f*
posição na árvore evolutiva, 266*f*
posição na hierarquia taxonômica, 271*f*
Domínio Bacteria, **265**, 266*f*, 267*t*,292-313. *Ver também* Bactérias/bactéria; procariotos/células procarióticas
bactérias gram-negativas não proteobactérias do, 302-307
bactérias gram-positivas do, 308-313. *Ver também* Bactérias gram-positivas
posição na árvore evolutiva, 266*f*
posição na hierarquia taxonômica, 271*f*
proteobactérias do, 292-302. *Ver também* Proteobactérias
resumo dos procariotos selecionados, 291*t*
Domínio Eukarya, **265**, 266*f*, 267*t*. *Ver também* Eucariotos; Células eucarióticas
posição na árvore evolutiva, 266*f*
posição na hierarquia taxonômica, 271*f*
Reinos no, 266*f*
Dor
de inflamação, 453
papel das prostaglandinas na, 453
Dor de ouvido (otite média), 301, **679**-680, 680*f*, 681*b*
Doripenem, 559, 575*c*
Dose letal, **420**, 429*t*
Doxiciclina, 561, 645, 647, 693, 751, 757, 761
concentração inibidora mínima (CIM) de, 569*f*
para doença inflamatória pélvica, 766*b*
para linfogranuloma venéreo, 766*b*
para uretrite não gonocócica, 766*b*
DPA (ácido dipicolínico), 42*c*, 46*c*, 92-93
Dracunculíase (doença do verme da Guiné), 622*t*
Dracunculus medinensis (verme da Guiné), 12*f*
Drosófilas, bactérias *Wolbachia* e, 297*b*
DTNs. *Ver* Doenças tropicais negligenciadas (DTNs)
Ducto linfático direito, 448*f*, 449
Ducto torácico (linfático esquerdo), 448*f*, 449
Ductos linfáticos, 448*f*, 449
Dupla-hélice, DNA, 44*f*, **45**, 204
Dura-máter, 608, 609*f*
Dutos nasolacrimais, 443*f*
Dutos, do sistema reprodutor masculino, 747, 748*f*

E

E. coli enteroagregativa (EAEC), **719**, 722, 726*b*
E. coli entero-hemorrágica (EHEC), **719**, 719*f*, 726*b*
E. coli enteroinvasiva (EIEC), **719**, 726*b*
E. coli enteropatogênica (EPEC), 430, **719**, 726*b*
E. coli enterotoxigênica (ETEC), 427*t*, **722**, 726*b*
diarreia do viajante, 231, 299, 427*t*, **722**
EAEC (*E. coli* enteroagregativa), **719**, 722, 726*b*
EBLV (Lissavírus do Morcego Europeu), 624
Echinococcus granulosus, 348, 349*f*, 352*t*, 736, 737*b*, 738*f*
Echinococcus multilocularis, 349*f*
Ecologia microbiana, **13**-14
Ecologia, microbiana, **13**-14
Ecossistemas, sem luz solar, 776-778
Ecovírus, 365*t*, 383*t*
como patógenos oportunistas, 393
Ectomicorrizas, 772, 772*f*
Ectossimbiose, 94*b*
Eddy, Bernice, 381
Edema, da inflamação, **453**
Edema, inflamatório, 453
EDTA (ácido etilenodiaminotetra-acético), 84
EEE/Togavírus (encefalite equina oriental), 365*t*, 624, 628*b*
EET (encefalopatias espongiformes transmissíveis), **630**-632
Efavirenz, 543, 566
Efeito glicose (repressão de catabólitos), **217**
Efeitos citocidas de vírus, vs. efeitos não citocidas, 430
Efeitos citopáticos (CPE)
de vírus, **430**-431, 431*f*, 432*t*, 432*f*, 434*f*
em culturas de células, **368**, 368*f*
Efeitos não citocidas de vírus, vs. citocidas, 430
Eflornitina, para tratar a doença africana do sono, 627
EGF (fator de crescimento epidérmico), 252*t*
EHEC (*E. coli* enteroemorrágica), **719**, 719*f*, 726*b*
EHF (febre hemorrágica Ebola), **18**, 406*t*, **661**
Ehrlich, Paul, 9*f*, 10, 549
Ehrlichia chafeensis
carrapato Lone Star (*Amblyomma americanum*) como vetor, 653
erliquiose causada por, 281

erliquiose monocitotrófica humana (HME) e, **653**
PCR usado para identificar, 281, 653
EIA (ensaio imunoenzimático), 509, **678**, **760**
EIDs. *Ver* Doenças infecciosas emergentes (EIDs)
EIEC (*E. coli* enteroinvasivas), **719**, 726*b*
Elefantíase (filariose linfática), 433, 622*t*
Elementos (químicos), **25**-26, 26*t*
comuns a compostos orgânicos, 34
isótopos, **25**
traço, **154**
enzimas ativadoras e, 113
necessidades microbianas, 154
Elementos formados no sangue, **446**-448, 447*t*, 638
Elementos genéticos extracromossômicos (plasmídeos), **90**
Elementos químicos, **25**-26, 26*t*
eletroforese em gel de campo pulsante (PFGE), 722
Eletroforese em gel, **254**
campo pulsante (PGE), 722
no *Southern blotting*, **254**, 255*f*
para separar proteínas séricas, 487, 487*f*
para visualizar o DNA amplificado, 243, 281
Eletroforese. *Ver* Gel de eletroforese
Eletromicrografia de varredura, definida, 61
Elétrons, 25, 25*f*
configuração eletrônica, **26**
de microscópios eletrônicos, 59, 60*f*
em oxidações celulares, 117, 117*f*, 118*f*
ligações químicas e, 27-30
na radiação ionizante, agentes mutagênicos e, 222
Eletroporação, **245**
ELISA (ensaio de imunoadsorção ligado à enzima), **278**, 278*f*, **509**-510, 510*f*
anticorpos anti-HIV detectados por, 509, 540
para giardíase, 734
para gonorreia, 755
para sífilis, 760
para triquinelose, 741
testes de ELISA diretos, 278, 509, 510*f*
testes de ELISA indiretos, 509-510, 510*f*
Toxoplasma gondii detectado por, 341
Ellerman, Wilhelm, 380
Elvitegravir, 565
EM (encefalomielite miálgica), 633
EM. *Ver* esclerose múltipla (EM)
Embriões de galinha, vírus para vacinas crescidos em, 497
Emtricitabine, 542*f*, 543, 566
Emulsificação, 191
Enantemas, **581**
Encefalite amebiana, granulomatosa, 339-340, 615*b*, **629**-630
Encefalite arboviral, 353*t*, 624-626, 626*f*
cavalos afetados por, 624
encefalite de St. Louis (SLE), 625
encefalite equina ocidental em seres humanos, 624
encefalite equina oriental em seres humanos, 624
mosquito *Culex* como vetor, 353*t*
sintomas, 624
tipos de, 628*b*
Encefalite asséptica, 215*b*
Encefalite da Califórnia (vírus EC), 366*t*, 625, 626*f*, 628*b*
Encefalite de St. Louis (SLE), 365*t*, 625, 628*b*
como um arbovírus, 625, 628*b*
mosquito *Culex* como vetor, 628*b*
Encefalite do Oeste do Nilo (WNE), **17**, 215*b*, 215*f*, 320*f*, 365*t*, 625-626, 628*b*
como arbovírus, 625, 628*b*
como doença infecciosa emergente, 17, 406*t*
como doença zoonótica, 400*t*
como *Flavivirus*, 365*t*, 628*b*
reservatórios de infecção para, 400*t*
transmissão por, 400*t*
Encefalite equina ocidental (vírus WEE / *Togavirus*), 365*t*, 624, 628*b*
Encefalite equina oriental (EEE/ Togavírus), 365*t*, 624, 628*b*
Encefalite granulomatosa amebiana (GAE), 615*b*, **629**-630
causada por *Acanthamoeba*, 615*b*, **629**-630
causada por *Balamuthia*, 339-340
Balamuthia mandrillaris, 615*b*, 630
Encefalite japonesa, **626**
Encefalite pelo vírus do herpes, 593
Encefalite progressiva, 383*t*
Encefalite, 343*t*, **608**, 615*b*, 628*b*
arboviral, 624-626, 626*f*, 628*b*
asséptica, 215*b*
associada à Aids, 540*t*
associada ao *Lyssavirus*, 624
Balamuthia causando, 339-340, 343*t*
como arma biológica potencial, 648*b*
do Oeste do Nilo, **17**, 215*b*, 215*f*, 625-626, 628*b*
encefalite de St. Louis (SLE), 365*t*, 625, 628*b*
encefalite equina ocidental (WEE), 365*t*, 624, 628*b*
encefalite equina oriental (EEE), 365*t*, 624, 628*b*
encefalopatias espongiformes e, 383
fatal, por raiva, 620, 624
granulomatosa amebiana, 339-340, 615*b*, **629**-630
japonesa, **626**
nematódeo do guaxinim causando (*Baylisascaris procyonis*), 406*t*
panencefalite esclerosante subaguda (SSPE), 382, 383*t*, 396, **594**
progressiva, 383*t*
sorogrupo da encefalite da Califórnia, 366*t*, 625, 626*f*, 628*b*
transmissível por artrópodes, 402*t*
vírus *Hendra* causando, 406*t*
vírus *Nipah* causando, 406*t*
Encefalomielite miálgica (EM), 633
Encefalopatia espongiforme bovina (BSE), **17**, 195, 383, 406*t*, 630*f*, **631**-632
Encefalopatias espongiformes
príons e, 195, 383, 630*f*, 631*t*
transmissíveis, **630**-632
Encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET), **630**-632
Encefalopatias, espongiformes
príons e, 195, 383, 630*f*, 631*t*
transmissíveis, **630**-632
Encephalitozoon intestinalis, 326*f*
Encephalitozoon, 329*t*
Encistamento em protozoários, 337
Endocárdio, 641
Endocardite bacteriana aguda, **641**, 643*b*
Endocardite bacteriana subaguda, **641**, 641*f*, 643*b*
Endocardite, **641**, 641*f*, 643*b*
bacteriana aguda, **641**, 643*b*
bacteriana subaguda, **641**, 641*f*, 643*b*
enterococos resistentes à vancomicina e, 406*t*
febre Q crônica e, 693
gonorreica, 754
Endocitose mediada por receptor, 97
como método de entrada viral, 373*t*, **373**, 374*f*
Endocitose, **97**, 373, 373*t*
mediada por receptores, 97
Endoflagelos (filamentos axiais), **78**-79, 79*f*, **307**, 307*f*
Endolitos, **777**-778
Endométrio, 748*f*
Endomicorrizas (micorrizas arbusculares), 772, 772*f*
Endonucleases, 207*t*, 222, 222*f*
Endoscópios, ácido peracético e, 194
Endósporos bacterianos, vs. outros esporos, 93
Endósporos, 67*f*, 68*t*, **68**, **92**-94, 93*f*, 308*f*, 309*f*
ácido paracético e, 194
antimicrobianos eficientes contra, 195*t*
atividade antimicrobiana de substâncias químicas contra, 195, 195*t*
atividade do dióxido de cloro contra, 189, 193
autoclavagem e, 180, 181
calor para destruir, 177, 180
coloração de, 67*f*, 68, 68*t*
de *Bacillus*, 40*c*, 42*c*, 46*c*, **92**, 309, 309*f*
de bactérias termofílicas, 93, 152
do *Clostridium*, **92**, 177, 308, 308*f*
Clostridium botulinum, 614-616, 795-796
efeitos de alta pressão em, 184
eficácia de alcoóis contra, 189, 196*t*
em gêneros alimentícios, doses de radiação necessárias para matar, 797*t*
esporos de fungos vs., 321*t*, 323
esterilização do plasma e, 193
iodo e, 188
óxido de etileno e, 193
quats inofensivos contra, 191
resistência à dessecação e, 184
tempo de sobrevivência na água fervente, 93, 180
tratamentos equivalentes para destruir, 183
Endotoxinas, 84*t*, 91*c*, 425*f*, **428**-429, 428*f*, 429*t*
antitoxinas e, 429*t*
autoclavagem e, 429*t*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
bactérias gram-negativas e, 428, 429*t*
banhos de ultrassom para detectar, 429*c*, 433*c*
como imunoterapia para pacientes com câncer, 533
como lipopolissacarídeos, 428, 429*t*
como mecanismo de patogenicidade, 434*f*
dose letal e, 429*t*
exotoxinas vs., 425*f*, 429*t*
febre e, 85*c*, 428*f*, 429*t*
lipídeo A como, 85*c*, **428**, 429*t*
mecanismos de ação, 425*f*, 429*t*
propriedades de, 429*t*
proteínas da coagulação sanguínea ativadas por, 428
sintomas induzidos por, 91*c*, 428, 429*t*
teste para a presença de, 429, 429*c*, 433*c*
toxicidade de, 429*t*
Energia (química), 30
anabolismo e, 110, 110*f*. *Ver também* Anabolismo
armazenamento de, 141
ativação, 30, **111**, 111*f*, 112
ATP e, 46, 46*f*. *Ver também* ATP
catabolismo e, 110, 110*f*. *Ver também* Catabolismo
elétrons e níveis de energia, **26**
fontes, 12, 36, 135-136, 138*f*, 139, 295, 296, 315
necessidades
micróbios classificados pela fonte de, 136, 138*f*
para reações químicas, 111, 111*f*
organismos classificados por sua fonte de, 136-140, 138*f*
potencial, 118, 135
produção de. *Ver* Mecanismos de produção de
radiante, 185*f*
suprimento na duplicação do DNA, 206-208
teoria da colisão e, **111**
vias metabólicas e, 108*b*. *Ver também* Metabolismo (microbiano)

Energia de ativação, 30, **111**, 111*f*, 112
Energia potencial, 118, 135
  ciclo de Krebs e, 121-123, 124*f*
Energia química, 30
  ATP e, 46, 46*f*
Enfuvirtide, 542*f*, 543, 565, 566-567
Engenharia genética. *Ver* Modificação genética
Ensaio de imunoadsorção ligado à enzima (ELISA), **278**, 278*f*, **509**-510, 510*f*
  anticorpos anti-HIV detectados por, 509, 540
  para giardíase, 734
  para sífilis, 760
  para triquinelose, 741
  testes ELISA diretos, 278, 509, 510*f*
  testes ELISA indiretos, 509-510, 510*f*
  Toxoplasma gondii detectado por, 341
Ensaio do lisado de amebócitos de límulos (LAL), 429*c*, **429**, 433*c*
Ensaio imunoenzimático (EIA), 509, **678**, **760**
Ensaio LAL (lisado de amebócitos de límulos), 429*c*, **429**, 433*c*
Ensaios/testes discodifusão, 187, 187*f*
  para avaliar a sensibilidade a antibióticos (teste de Kirby-Bauer), **568**, 568*f*
  para avaliar desinfetantes, 187, 187*f*, 193*b*
Entamoeba dispar, 339, 343*t*
Entamoeba histolytica, 339, 340*f*, 343*t*, 735, 735*f*, 737*b*
Entamoeba, 339
Entecavir, 730
Enterite giardiana, 343*t*
Enterite, giardial, 343*t*
Enterobacter aerogenes, 300
Enterobacter cloacae, 300
Enterobacter sakazakii. *Ver Cronobacter sakazakii*
Enterobacteriaceae (família), 271*f*, 273
Enterobacteriales, 271*f*, **299**-301. *Ver também* Bactérias entéricas
Enterobactina, 424*f*
Enterobius vermicularis, 350, 350*f*, 352*t*, 737*b*, 738
Enterobius, 735*f*
Enterococcus faecalis, 311
  cateteres internos, 311
  infecções associadas aos cuidados de saúde e, 311, 640
  infecções de feridas cirúrgicas e, 311, 640
  infecções do trato intestinal e, 311, 640
  mudanças de classificação e, 270
  resistentes à vancomicina, 11, 640
    transferida ao *Staphylococcus aureus* pelo transposon Tn1546, 233
  via da pentose-fosfato e, 121
Enterococcus faecium, 311
  infecções associadas aos cuidados de saúde e, 311, 640
  sepse e, 640
Enterococos resistentes à vancomicina (VRE), 406*t*, **559**, 573*b*, 640
Enterococos, 311, 640
  causando choque séptico, 643*b*
  infecções associadas aos cuidados de saúde e, 403, 403*t*
  resistência natural à penicilina, 640
  resistentes à vancomicina (VRE), 406*t*, **559**, 573*b*, 640
Enterocolite necrosante, 301
Enterocolite, necrosante, 301
Enterotoxicose estafilocócica, **713**-714, 713*f*, 726*b*
Enterotoxicose, estafilococos, **713**-714, 713*f*, 726*b*
enterotoxina do *Vibrio* (toxina da cólera), produzida por *Vibrio cholerae*, 426, 427*t*
Enterotoxina estafilocócica, 420, 427*t*, 430
Enterotoxinas, 426
  Clostridium difficile produzindo, 427*t*
  diarreia do viajante e, 427*t*
  doenças causadas por, 427*t*
  E. coli produzindo, 299, 427*t*
  Staphylococcus aureus produzindo, **310**, 582
  Vibrio cholerae produzindo, 426, 427*t*
Enterovirus
  doença da mão-pé-boca causada por, 595
  infecção por enterovírus persistente, 383*t*
  meningite viral e, 365-366*t*, 610
Enterovirus, 365*t*
  efeitos citopáticos de, 432*t*
  Enterovirus 71, 595
  gestação e, 767
Entomophaga, como controle de pestes, 330
Envelhecimento
  declínio gradual do sistema imune, 455
  ineficiência progressiva dos fagócitos e, 455
Envelope nuclear, **98**, 99*f*
  do *Gemmata obscuriglobus*, 306*f*
Envelope, viral, **361**, 361*f*
Envenenamento alimentar, 427, 427*t*. *Ver também* Gastrenterite
  algas responsáveis por, 332
  botulismo. *Ver* Botulismo
  Clostridium perfringens e, 427*t*
  endósporos e, 92
  exotoxinas causando, 427*t*
  mexilhão, 335, 343*t*, 433
  por estafilococos, 310, 427*t*, **713**-714, 713*f*, 726*b*
  Salmonella e. *Ver* Salmonelose
  sintomas, 427*t*
  vetores transmitindo bactérias que causam, 400, 401
Envenenamento do sangue. *Ver* Septicemia
Envenenamento paralisante por mariscos (PSP), **335**, 343*t*, 433
Envenenamento pela ferrugem, **732**, 737*b*
Enxaguatórios bucais, 190
Enxertos, 530-531
Enxofre (S)
  acidófilos e, 152
  Acidoithiobacillus e, 295
  Acidoithiobacillus ferrooxidans e, 34
  bactérias quimioautotrófica e, 152
  bactérias verdes e, 133, 137, 138*t*
  como fonte de energia para bactérias, 135, 137*f*, 138*t*, 139, 140, 295
  configuração eletrônica, 26*t*
  deltaproteobactérias e, 301
  em cisteína (aminoácido), 41*t*, 43
  em compostos orgânicos, 34
  em metionina (aminoácido), 41*t*
  fontes de, 154
  necessidades de crescimento microbiano, 154
  número atômico/peso atômico, 26*t*
Enzima de fotorreparo (fotoliase), 207*t*, **222**, 222*f*
Enzima de restrição *Bam*HI, 242*t*, 243*f*
Enzima de restrição *Eco*RI, 242*t*, 243*f*
Enzima de restrição *Hae*III, 241, 242*t*
Enzima de restrição *Hind*III, 242*t*, 243*f*
Enzima oxidorredutase, 113, 113*t*
Enzima Taq-polimerase, 307
Enzimas bacterianas
  biorremediação e, 14
  como enzimas de restrição na tecnologia do rDNA, 241, 242*t*
Enzimas de indução, 214, 216*f*
Enzimas de restrição, **241**-242, 242*t*, 243*f*
  extremidades cegas/extremidades adesivas, **241**-242, 242*f*
  utilizadas na tecnologia do rDNA, 242*t*
Enzimas desidrogenase, 113, 113*t*
Enzimas digestórias, lisossomos e, 100
Enzimas extracelulares (exoenzimas)
  lipases e, 131, 133*f*
  na difusão facilitada, 88
  peptidases, 131
  proteases, 131
  virulência e, 421-422
Enzimas hidrolase, 113*t*
Enzimas isomerases, 113*t*
Enzimas liase, 113*t*
Enzimas ligase, 113*t*
Enzimas oxidases, 113, 113*t*
Enzimas proteolíticas, 774
Enzimas replicação (DNA), 205, 207*t*, 207*f*-208*f*
Enzimas transferases, 113*t*
Enzimas, 39, **111**-117, 421-423
  amilases, 37
  calor e, 111, 114, 115*f*
  cinases, **422**
  classificação de, 113*t*, 113*f*
  coagulases, **422**
  cofatores, 108*b*, **113**, 113*f*, 154
  colagenase, **423**
  como catalisadores, 111, 113, 113*t*
  componentes de, 113-114, 113*f*, 114*t*
  controle de, 214-218
  controles na síntese de
    indução, 214, 216*f*
    repressão, 214, 216*f*, 217*f*
  de procariotos, vs. eucariotos, 98
  de reparos leves (fotoliases), 207*t*, **222**, 222*f*
  desnaturação de, 114, 115*f*
  digestórias, lisossomos e, 100
  eficiência de, 112-113
  especificidade de, 112-113
  extracelulares, 88, 313, 421-423
  fatores influenciando a atividade de,114-116, 115*f*
  filtração usada para esterilizar, 183
  fotoliases, 207*t*, **222**, 222*f*
  genética e, 111
  hialuronidase, **422**-423
  inativação de antibióticos por, 570-571, 570*f*
  induzível, 214, 216*f*
  inibidores de, 115-116, 116*f*
  lisozima de fagos, **369**
  mecanismo de ação, 112*f*
  metabolismo e, **108***b*, 109*b*
    vias metabólicas e, 111, 119
  microbianas, usadas na produção de jeans lavados com pedra, 3, 3*b*
  na replicação do DNA, 205-209, 207*t*
  nas membranas plasmáticas de bactérias, 86-87, 88
  nomenclatura, 113, 113*t*
  número de *turnover* e, 7
  papel na coordenação de reações anabólicas/catabólicas, 143
  patogenicidade e, 421-423, 434*f*
  produzidas por *estreptococos*, e destruição de tecidos, 310
  produzidas por Streptomyces, para utilizar proteínas do solo, 313
  proteolíticas, 774
  restrição. *Ver* Enzimas de restrição
  RNA-polimerase dependente de RNA, **376**, 377*f*, 378
  substratos e, **111**-114, 115*f*. *Ver também* Substrato
  temperatura e, 111, 114, 115*f*
  teoria de colisão e, 111
  testes bioquímicos para detectar, 131-133, 134*f*
  venenos enzimáticos, 116
  virulência de patógenos e, 421-422
  vírus e, 369, 370, 373-374
Enzimas/microrganismos imobilizados, 803, 803*f*
Eosinófilos, 446*f*, 447*t*, **447**
  aderindo a larvas de trematódeos parasitos, 483, 485*f*
  coloração e, 447
  descrição/função, 440*t*
  em reações alérgicas, 517
  no leucograma, 441*b*
  produz toxinas contra parasitos, 447
EPEC (*E. coli* enteropatogênica), 430, **719**, 726*b*
Epidemiologia analítica, **409**
Epidemiologia descritiva, **408**-409
Epidemiologia experimental, **409**

Epidemiologia, 407-412, **408**, 409*f*
  analítica, **409**
  departamentos de saúde pública, estadual e federal, 410
  descritiva, **408**-409
  esforços iniciais de Nightingale, Semmelweis, Snow, 408
  experimental, **409**
  fontes de informação na, 409-410
  gráficos epidemiológicos (exemplos), 408, 409*f*
  importância da MMWR para, 410, 412
  rastreando a incidência de coqueluche, 683*b*
  relato de casos, 409-410
  relatos de doenças infecciosas notificáveis, **410**-412
  taxa de morbidade/taxa de mortalidade e, **410**
  tópicos de estudo, 408-410
Epidemiologistas, papel no controle da infecção hospitalar, 409-410
Epiderme, **442**-443, 443*f*, **580**, 580*f*
  como barreira física aos micróbios, 442-443, 463*t*, 580
  infecções fúngicas, 329, 329*t*
  micoses cutâneas e, 329,329*t*, 595
Epidermophyton, 329*t*, 587*b*, 596
  reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Epididimite, 754
Epiduo, 589
Epiglote, **444**, 463*t*, 676*f*
Epiglotite, **677**-678, 681*b*
  Haemophilus influenzae tipo b e, 301, 677
Epinefrina
  choque anafilático e, 520
  leucograma e, 441*b*
Epitélio
  catelicidinas produzidas por, 462
  defensinas produzidas por, 462
Epíteto específico. *Ver* Nome das espécies (epíteto específico)
Epítopos (determinantes antigênicos), **472**, 472*f*, 477, 477*f*, 504*f*
EPO (eritropoietina), 252*t*
EPS (substância polimérica extracelular), **77**
Epsilonproteobactérias, 291*t*, 292, 302
Epstein, Michael, 381
Epstein, Tony, 655
Epulopiscium fishelsoni, 308*f*, 309
Equilíbrio
  no processo de difusão simples, 87, 88
  pressão osmótica no, 89*f*
Equilíbrio ácido-base, 33-34, 33*f*
Equinococose, 622*t*
Equipamento de ordenha, cloraminas para higienizar, 189, 196*t*
Ergotismo, 432
Erisipelas, 310, 395, **585**, 585*f*, 587*b*
Eritema infeccioso. *Ver* Quinta doença (eritema infeccioso)
Eritroblastose fetal. *Ver* Doença hemolítica do recém-nascido (HDNB)
Eritrolitmina, corante extraído de liquens, 331
Eritromicina, 109*b*, 551*f*, 555*t*, 561, 561*f*, 599*b*
  estrutura de, 561*f*
  para o cancroide, 766*b*
  produzidas por *Saccharopolyspora erythraea*, 550*t*
  síntese de proteína inibida por, 91, 552, 555*t*, 561
Eritropoietina (EPO), 252*t*
Erliquiose granulocítica humana, 281, **653**
Erliquiose monocitotrófica humana (HME), **653**
Erliquiose, 281, 293, 353*t*, 400*t*, 402*t*, 650*b*
  anaplasmose granulocítica humana, 410*f*, **653**
  carrapatos *Ixodes* spp. como artrópode vetor, 402*t*
  como doença infecciosa notificável, 410*f*
  humana granulocítica, 281, **653**
  monocitotrófica humana (HME), 653
  reservatórios de infecção para, 400*t*
  transmissão devido à, 400*t*
Erupção (furúnculo), 453, **583**
  como infecção local, **397**
  inflamação aguda de, 453
  processo de delimitação na, 422
Ervilhas, alergias alimentares e, 521
Erysipelothrix rhusiopathiae, 275*b*
Escabiose, 351, 587*b*, **597**-598, 598*f*
  ivermectina eficaz contra, 567
Escada rolante de cílios, **444**, 444*f*, 676
Escarlatina, 310, **678**, 681*b*
  exotoxina como causa de, 429*t*
  porta de saída, 434
  Streptococcus pyogenes como causa de, 310, 395, 678, 681*b*
  toxina eritrogênica como causa de, 678
Escherich, Theodor, 3, 9*f*
Escherichia coli, 3, 3*f*, 55*f*, 267*f*, 299, 393*f*
  adesinas em fímbrias, *Shigella* e, 420*f*, 421
  atividades benéficas de, 17
  aztreonam eficiente contra, 559
  bacteriocinas produzidas por, 391-392
  bacteriófago lambda, ciclo lisogênico e, 371-372, 371*f*
  cepa de *E. coli* 0157:H7, 17-18, 299
    antígenos H e, 78
    como uma doença infecciosa emergente, 17-18, 406, 406*t*
    fermentação do sorbitol e, 131
    fímbrias e, 80
    gene da toxina Shiga e, 201, 430
    identificação digital do DNA rastreia surto de, 256*f*
    lipopolissacarídeos e, 81
    nomenclatura de, 299*b*
    recombinação genética e, 406
    síndrome hemolítica urêmica (SHU) e, 719
  cepas de *Salmonella*, e a membrana plasmática do hospedeiro, 423, 423*f*
  cistite causada por, **749**, 750*b*
  como anaeróbio facultativo, 154
  como microbiota normal do intestino grosso, 390, 392*t*
  como um patógeno oportunista, 393, 403
  como uma ferramenta importante de pesquisa biológica, 299
  competência para modificação e, 245
  conjugação em, 229, 230*f*
  cromossomo de, 205, 231*f*
  danificando diretamente as células hospedeiras, 424
  desinfetantes e, 187*f*
  DNA de, 204-205, 205*f*
  endotoxinas produzidas por, 249
  enteroagregativa (EAEC), **719**, 722, 726*b*
  entero-hemorrágica (EHEC), **719**, 719*f*, 726*b*
  enteroinvasiva (EIEC), **719**, 726*b*
  enteropatogênica (EPEC), 430, **719**, 726*b*
  enterotoxigênica (ETEC), 231, 299, 427*t*, **722**, 726*b*
  enterotoxinas da diarreia do viajante e, 231, 299, 427*t*, **722**
  enzima de restrição *Eco*RI utilizada na tecnologia do rDNA, 242*t*
  enzimas e inibição por retroalimentação, 117
  fator R de, 232*f*
  fermentação do sorbitol por, e, 131
  fermentação e, 130*f*
  fímbrias de, 80, 80*f*
  gastrenterite causada por, 719-720, 719*f*, 726*b*
  infecções associadas a cuidados de saúde e, 403, 403*t*
  infecções do trato urinário causadas por, 749
  inibição por retroalimentação em, 117
  metabolismo da lactose em, 214, 216, 216*f*, 217*f*
  micrografia do microscópio eletrônico de varredura, 55*f*
  motilidade por contrações do, 80
  na hierarquia taxonômica, 271*f*
  pielonefrite causada por, **749**, 750*b*
  plasmídeos que codificam toxinas patogênicas, 231
  produtor de toxina Shiga (STEC), 201, 229, 372, 430, 707, 707*f*, 719-722, 726*b*
    Caso clínico, 708*c*, 718*c*, 724*c*, 731*c*, 739*c*
    como doença infecciosa notificável, 410*f*
  produtos agrícolas importantes modificados geneticamente em, 258*t*
  proteína RecA de, 61*f*, 64*t*
  receitas de meios de cultura quimicamente definidos, 158, 158*t*
  recombinante
    estreptoquinase produzida por, 422*b*
    fator de crescimento epidérmico (EGF) produzido por, 252*t*
    fator estimulante de colônias (CSF) produzido por, 252*t*
    hormônio de crescimento humano e, 239-241, 252*t*
    interferon gama produzido por, 249, 250*f*
    interferons e, 252*t*
    para produzir hormônios humanos, 251
    para produzir produtos farmacêuticos, 252*t*
    para produzir produtos gênicos, 249-250, 250*f*
  relações simbióticas mutualistas de, 393, 393*f*
  replicação do DNA em, 208, 209*f*
  resistência à cefalosporina transferida para *Salmonella enterica* por, 573*f*
  sorovares e, 78
  tamanho de, 360*f*
  taxa de crescimento em glicose e lactose, 216, 217*f*
  testes bioquímicos para identificar, 131, 134*f*, 276*f*
  transdução em, 229, 231*f*
  usado na produção do índigo, 3*b*, 3*f*
  vetor plasmídeo pUC19 utilizado para clonagem, 243*f*
  via da pentose-fosfato e, 121
Escleródios, **432**
Esclerose múltipla (EM), 252*t*, 458, **527**
  anticorpos monoclonais para tratar, **501**, 511
  células TH17 e, 482
  interferon beta (Betaferon) para tratar, 460-461
  interleucina 12 para tratar, 471*b*
  tipagem HLA para determinar suscetibilidade, 528*t*
  vírus Epstein-Barr e, 527, 657
Escólex de tênias, **346**-347, 348*f*
Escolhas reprodutivas, rastreamento genético, ética envolvida, 260
Escovas higienizadoras cirúrgicos para as mãos, 188, 196*t*
ESCs (células-tronco embrionárias), **529**-530, 530*f*
Esferoplastos, **84**
Esférula, 699
Esfingobactérias, 291*t*
Esfregaço (espécime), **62**
  preparação para coloração, 62-65
Esfregaço de ranhuras na pele, 618
Esgoto
  bactérias encontradas no, 295, 295*f*
  Enterobacter comum do, 300
  gás de cloro para desinfetar, 189
Esmalte, dente, 710, 710*f*
Espaço periplasmático, 84*t*
Espaço subaraquinóideo, 608, 609*f*
Espaços intersticiais, 638

Espécies
  eucariotos, **270**
  procariotos, **270**
Espécies de eucariotos, **270**
Espécies de procariotos, **270**
Espécies de vírus, **272**, **363**
  sistema de três domínios e, 271
Especificidade
  de anticorpos, 477
  de enzimas, 112-113
Especificidade e testes diagnósticos, **500**
Espécimes fixados, **62**
  microscópios eletrônicos e, 60, 61
Espectro de atividade antimicrobiana, 550-551, 552*t*
Espectro de energia radiante, 185*f*
Espectrofotômetros
  para determinar turbidez, 170, 171*f*, 172
  testes para endotoxinas e, 429
Espessante no tratamento de esgotos, **786**
  bactérias *Sphaerotilus* e, 295, 786
Espessantes alimentares
  algina (de algas marrons), **334**
  carragenana (de algas vermelhas), 334
  xantano (de *Xanthomonas campestris*), 801*b*
Espículas (virais), **361**, 361*f*, 362
  glicoproteínas gp120 no HIV, **535**, 535*f*, 536*f*, 543
  Influenzavirus, 366*t*, 695-696, 696*f*
Espículas de nematódeos, **349**, 350*f*
Espículas de neuraminidase (NA) do *Influenzavirus*, 695-696, 696*f*
Espículas gp120 de HIV, 535, 535*f*, 542*f*, 543
Espículas, do bacteriófago T-par, 363*f*, 370*f*
Espirais/espiral **74**, 75*f*
Espiroquetas, **74**-75, 75*f*, 94*b*, 307, 307*f*
  doença de Lyme e, 353
  filamentos axiais (endoflagelos) de, **78**-79, 79*f*, **307**, 307*f*
  motilidade dos, 78-79, 79*f*, 307, 307*f*
  relações filogenéticas, 272*f*
Esponjas, como eucariotos, 6
Esporângio (bolsa de esporos), **324**, 324*f*
Esporangióforos, **324**, 324*f*
Esporângios
  de fungos do limo plasmodial, 345*f*
  de *Mucor*, 5*f*
Esporângios, 302*f*
Esporangiósporos, **324**, 324*f*, 329*t*
  de *Rhizopus*, 324, 325*f*, 326
Esporicidas
  ácido peracético, 194, 197*t*
  glutaraldeído, 192, 195*t*, 196*t*
  peróxido de hidrogênio, 194
Esporo em desenvolvimento, 92, 93*f*
Esporos (de fungos), 271, 320*f*, 322*f*, **323**-325
  assexuados, 320*f*, **323**-324, 324*f*, 325*f*-327*f*, 328*f*
  crescimento de hifas a partir de, 322*f*
  em micetozoários, 342, 344*f*, 345*f*
  endósporos vs., 323
  micoses sistêmicas e, 329
  reprodutivos, 320*f*, 321
  sexuados, 320*f*, **323**, 324-325, 325*f*, 327*f*, 328*f*
  transmissão pelo ar e, 329, **400**-401
  zigósporos, 325*f*, **326**
Esporos (endósporos), 67*f*, **68**, 92-94, 321
Esporos sexuados, **323**, 324-325, 325*f*, 327*f*, 328*f*
Esporotricose, 329, 587*b*, **596**
Esporozoítos, **340**, 341*f*, 734
  de protozoários *Plasmodium*, 340, 341*f*, 665
  em oocistos de *Cryptosporidium*, 347*f*
  na toxoplasmose, 663*f*, 664
Esporulação/esporogênese, **92**-93, 93*f*
  desenvolvimento evolutivo, 309
  reprodução e, 93
Espuma verde em lagos, formada por algas verdes filamentosas, 332
Espuma, banho, biofilmes e, 420
Esqualamina, 575
Esqueleto de carbono, **34**
Esquema de Kauffmann-White, 299-300
Esquilos
  peste e, 648, 651
  peste transmissível por, 300, 648, 650*b*, 651
  tularemia transmissível por, 642, 650*b*
Esquistossomose urinária, 669
Esquistossomose, 319, 346, 352*t*, **668**-669, 668*b*, 669*f*, 670*f*
  estratégias de tratamento, 622*t*
  praziquantel para tratar, 567, 670
  urinária, 669
Esquizogonia, **337**, 665
  em *Plasmodium*, 340, 341*f*, 665
Estabilidade de endotoxinas ao calor vs. exotoxinas, 429*t*
Estábulo de porcos, **583**
Estafilocinase, produzida por *Staphylococcus aureus*, 422
Estafilococos coagulase-negativos, 403, 403*t*, 581-582, 582*f*
Estafilococos coagulase-positivos, 411*b*, 582
Estafilococos, **74**, 74*f*. *Ver também*
Estágio de adsorção (ligação) na multiplicação viral, 369, 370*f*, 373, 373*t*, 375*f*
Estágio de biossíntese na multiplicação viral, 370-371, 370*f*, 373*t*
  em vírus de DNA, 373*t*, 374-376, 374*t*, 375*f*
  em vírus de RNA, 373*t*, 374*t*, 376-380, 377*f*
Estágio de convalescência da coqueluche, 684
Estágio de entrada na multiplicação viral, 373, 373*t*, 374*f*, 377*f*
Estágio de fixação (adsorção) na multiplicação viral
  em bacteriófagos, 369, 370*f*, 373*t*
  em vírus animais, 373, 377*f*
Estágio larval (do desenvolvimento), 344
Estaquiose, 107
Estereoisômeros, **40**
Esterilização comercial, 177*t*, **177**, **795**-796
  autoclaves, **795**, 795*f*
  na indústria de enlatados, **795**-796, 795*f*, 796*f*
  tratamento 12D (temperatura de eliminação do botulismo), **796**
Esterilização de alça de inoculação, 183, 186*t*
Esterilização de colchão, 193
Esterilização direta por chama, **183**, 186*t*
Esterilização do plasma, 193
Esterilização por ar quente, **183**, 186*t*
Esterilização por calor seco, 183
Esterilização por calor úmido, 180-182, 181*f*, 186*t*
Esterilização química, 192-193, 196-197*t*
  por esterilização do plasma, 193, 197*t*
  por líquidos supercríticos, 193-194, 197*t*
  por óxido de etileno, 192-193, 196*t*
Esterilização, 177*t*, **177**. *Ver também*
Esterilizantes
  autoclaves e, **180**-182, 181*f*, 182*t*, 186*t*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
  cálculo do tempo necessário para, 180, 182*t*
  comercial, 177*t*, **177**, 182, **795**-796, 795*f*
  de gases, 177
  de líquidos, 177
  do leite, por tratamentos com UHT, 182
  endotoxinas que sobrevivem apesar, 429, 433*c*, 435*c*
  indicadores de sucesso, 181, 182*f*
  plasma, 193
  por água fervente, 180
  por ar quente, **183**
  por calor úmido, 180-182, 186*t*
  por flambagem (calor seco), **183**
  por gases, 177*t*
  por radiação, 184-185, 185*f*, 186*t*
  química, 192-193, 196*t*-197*t*
  temperaturas confiáveis para, 180
  vírus e, 180
Esterilizadores químicos (gasosos), 192-193, 196*t*
Esterilizantes, **177**, 192
  ácido peracético, 194, 197*t*
  glutaraldeído, 192, 195*t*, 196*t*
  óxido de etileno, 192-193, 196*t*
  peróxido de hidrogênio, 194, 196*t*
Esteroides, 39, 39*f*
  sintetizados por micróbios, 805, 805*f*
Esteróis, 39, 39*f*, 83, 85, 96*t*, 97
  medicamentos antifúngicos afetando, 556*t*, 564, 564*f*
  na membrana plasmática de *Mycoplasma*, 39, 83, 85
  na membrana plasmática dos fungos, 321*t*, 552
Estipes de algas, **332**, 333*f*
Estômago
  enzimas que destroem a maioria dos micróbios (exceto algumas toxinas), 418, 445
  suco gástrico, **445**
Estrabismo, 617
Estrato córneo, 580, 580*f*
Estreptobacilos, **74**, 74*f*
Estreptococos alfa hemolíticos, 311
Estreptococos beta-hemolítico, 161*f*, **310**-311, 313*c*, 584-586
  grupo A (GAS), 310, **584**-586, 585*f*, 640-641
  grupo B (GBS), 311, 313*c*, 314*c*, **640**
Estreptococos do grupo A (GAS), 310, **584**-586, 585*f*, 640-641, 678
Estreptococos do grupo B (GBS), 311, 313*c*, 314*c*, **640**
  sepse neonatal causada por, 311, 313*c*, 314*c*, 640
Estreptococos hemolítico, 310, 584-586, 585*f*
Estreptococos *viridans*, 311
Estreptococos, 12, **74**, 74*f*
  beta-hemolítico (grupos A, B), 310-311, 313*c*
  como microbiota normal dos olhos, 392*t*
  enzimas produzidas por, destruição de tecidos e, 310
  estreptococos alfa-hemolítico, 311
  estreptolisina liberada pela destruição de fagócitos, 452
  fagos lisogênicos, síndrome de choque tóxico e, 372
  grupo A (GAS), 310, **584**-586, 585*f*, 640-641, 678
    grupo A invasivo (IGAS), bactérias devoradoras de carne e, 585-586
  grupo B (GBS), 311, 313*c*, 314*c*, **640**
  identificação através de técnicas imunológicas, 12, 12*f*, 277
  indústria de laticínios e, 310
  não beta-hemolítico, 311
  portas de entrada, 419
  proteína M e, 311, 585, 585*f*
  sorotipos de, 12, 277
  toxina, 372
  viridans, 311
Estreptograminas, 555*t*, **561**-562
Estreptolisinas, **427**, 452, 585, 678
  estreptolisina O (SLO), 427
  estreptolisina S (SLS), 427
Estreptomicina, 72, 550, 550*t*, 551*f*, 552*t*, 555*t*, 560
  concentração inibidora mínima (CIM) de, 569*f*
  fatores de resistência e, 232, 232*f*
  inibição de síntese proteica por, 91, 551*f*, 552, 553*f*, 555*t*, 560
  penicilina e, sinergismo entre, 574
  suscetibilidade de bactérias gram-negativas vs. gram-positivas à, 84*t*
Estreptoquinase (fibrinolisina), 422, 422*b*, 585, 678
Estrogênios, 805
Estroma, 454*f*, 455

Estromatólitos, 268, 269*f*
Estrongiloidíase, 352*t*
Estrutura de proteínas em folhas plissadas, 42, 43*f*
Estrutura primária de proteínas, 42, 43*f*
Estrutura quaternária de proteínas, 43, 43*f*
Estrutura secundária de proteínas, 42, 43*f*
Estruturas terciárias de proteínas, 42-43, 43*f*, 114
Estruturas vegetativas
  de algas, 332-334, 333*f*
  de fungos, 321-323, 322*f*
Estudo APTIMA, 540
Estudos de hibridização de ácidos nucleicos, **281**, 282*f*, 283
  hibridização *in situ* com fluorescência, **283**, 284*f*
  nos testes de HIV, 540-541
  ribotipagem/sequenciamento de rRNA, 283
  sondas de DNA, **249**, 249*f*, **281**, 282*f*, 283, 511
  Southern blotting e, **254**, 255*f*, **281**-283, 282*f*
  tecnologia do *chip* de DNA, **283**, 283*f*
Estudos de reação de hibridização
  ácido nucleico, **281**, 282*f*, 283
  colônia, **249**, 249*f*
  fluorescência *in situ* (FISH), **283**, 284*f*
  relações evolutivas e, 269
  Southern blotting e, **254**, 255*f*, **281**, 282*f*
Estudos prospectivos, 409
Estudos retrospectivos, 408-409
Etambutol, 554*t*, **559**-560
  concentração inibidora mínima (CIM) de, 569*f*
Etanol, 34
  Acetobacter e, 132, 293
  biotecnologia e, 238
  como desinfetante, 189, 189*t*, 196*t*
  como metabólito primário da fermentação industrial, 802
  como um biocombustível, **807**
  em bebidas alcoólicas e vinagre, 800, 801
  fermentação e, 129-130, 130*f*, 131*f*, 132*t*, 323
  Gluconobacter e, 293
  produzido por leveduras, 132, 323
ETEC (*E. coli* enterotoxigênicas), 427*t*, **722**, 726*b*
Etiologia da doença, **390**
"Eu quero um *Kit*" (teste de triagem STI), 752*b*, 752*f*, 753*b*
Euglena, 4-5, 96, 97*f*, 339*f*
Euglenoides, 333*f*, **338**, 339*f*
Euglenozoa, **338**, 339*f*, 343*t*
  posição na árvore evolutiva, 266*f*
Eukarya (domínio), 5-6, **265**, 266*f*
  algas do, 332-337. *Ver também* Algas/alga
  animais do, 265, 266*f*. *Ver também* Animais
  domínio Archaea vs., 266*f*, 267*t*
  domínio Bacteria vs., 267*t*
  fungos do, 320-330. *Ver também* Fungos/fungo
  helmintos do, **343**-351. *Ver também* Helmintos
  hierarquia taxonômica de, 270, 271*f*
  micetozoários, 4, 5, 266*f*, **342**, 344*f*, 345*f*
  plantas do, 265, 266*f*. *Ver também* Plantas
  protozoários do, 337-342. *Ver também* Protozoários/protozoário
  reinos no, 266*f*, 270-271
Eunotia serra, 335*f*
Euryarchaeota, 271*f*, 291*t*
Eutrofização, 778, **782**
Evolução degenerativa, 311
Evolução, 98, 102-103
  ancestrais universais e, 266*f*, 268, 269
  cladogramas para mapear, **284**, 285*f*
  colheitas geneticamente modificadas e, 260
  de eucariotos, 98, 102-103
  definição de, 265
  degenerativa, 311
  dos três domínios, 265-266, 266*f*, 267*t*
  EIDs e, 16
  evidências fósseis de cianobactérias, 303
  filogenia e, **265**
  patogenicidade microbiana, virulência e, 417
  pequeno genoma de *Carsonella ruddii* e, 315
  procariotos e, 102-103
  recombinação genética e, 226
  relógio molecular e, **268**-269
  ribossomos e, 98
  seleção natural e, 233, 265, 417
  sistemática e, **265**
  taxas de mutação e, 223
  teoria endossimbiótica e, **102**-103
  transposons como um mediador poderoso na, 233
  Wolbachia e, 297*b*
Exantemas maculares, doenças que causam, 584*b*
Exantemas pustulosos, 586*b*
Exantemas vesiculares, 586*b*
Exantemas, 579, 581
  Caso clínico, 581*c*, 595*c*, 597*c*, 603*c*
  da sífilis, 759, 759*f*
  doenças que causam, 584*b*, 586*b*, 587*b*
  enanantemas, **581**
  exantemas, **581**
  induzidos por antibióticos, 527*b*
  retardados, 527*b*
Exantemas, **581**
Exclusão competitiva (antagonismo microbiano), **391**-393
Exfoliação, 583, 583*f*
Exoenzimas. *Ver* Enzimas extracelulares (exoenzimas)
Éxons, 207*t*, **211**, 214*f*, **247**, 247*f*
Exonucleases, 207*t*, 222*f*
Exotoxinas, 39, 84*t*, **425**-428, 425*f*, 426*f*, 427*t*, 429*t*
  A (exotoxina A), 586
  alteradas (inativadas) como toxoides, **426**
  como enzimas, 425
  como mecanismo patogênico, 434*f*
  doenças causadas por, 427*t*, 429*t*
  dose letal e, 429*t*
  endotoxinas vs., 429*t*
  mecanismo de ação, 425, 425*f*
  nomenclatura, 426
  propriedades de, 429*t*
  sintomas induzidos por, 426, 427*t*, 429*t*
  tipos de, 426-427
  toxicidade de, 429*t*
Expansão clonal de células B, **475**
Expressão gênica, 204, 206*f*, 214-218. *Ver também* Transcrição; Tradução
  enzimas importantes na, 207*t*
  regulação da, 214-218
    herança epigenética e, 217
    indução, **214**, 216*f*
    modelo óperon, 202*b*, 214-216, 216*f*, 217*f*
    regulação positiva, 216-217, 218*f*
    repressão, **214**, 217*f*
  silenciamento da, 251
Expressão, gene, 204, 206*f*, 214-218
Extração de dentes, endocardite bacteriana e, 641
Extrato de fígado de rato, 224, 225*f*
Extratos de carne, em meios de cultura complexos, 159, 159*t*
Extratos de leveduras, em meios de cultura complexos, 159
Extratos vegetais, em meios de cultura complexos, 159
Extremidades adesivas em cortes de fitas de DNA, **241**-242, 242*f*
  replicação e, 207*t*
  transposase e, 233*f*
Extremófilos, **314**, **772**. *Ver também* Extremozimas extremas, **772**

F

Fabricação de poliéster, bactérias utilizadas na, 3*b*
FACS (discriminador de células ativado por fluorescência), **507**, 509*f*
FAD (flavina adenina dinucleot*ídeo*), **114**
  como transportador de elétrons, 137*f*
  fosforilação oxidativa e, 118
  na cadeia de transporte de elétrons, 126, 127*f*
  no ciclo de Krebs, 123, 124*f*
$FADH_2$
  na cadeia de transporte de elétrons, 126, 127*f*
  no ciclo de Krebs, 119, 123, 124*f*
Fagócitos, 439, **449**-452, 451*f*, 637
  como segunda linha defesa, 440*b*, 449-452, 463*t*
  defeituosos ou não funcionais, 456*c*
  envelhecimento e ineficiência progressiva de, 455
  incapacidade para produzir e, 455
  macrófagos como, 447*t*, **447**, 449, 450*f*, 480
  macrófagos fixos, **449**
  micróbios que sobrevivem em seu interior, 452
  migração e, 454-455
  processos de, 468*f*
Fagocitose, 90, 97, 447*t*, **449**-452, 451*f*
  anticorpo IgG e, 474*t*
  aumento de proteínas do sistema complemento, 457
  Bacillus anthracis, cápsulas e, 40*c*, 42*c*
  biofilmes e, 452
  Brucella capazes de sobreviver, 294
  células que realizam, 447*t*, 449, 450*f*, 451*f*, 463*t*
  formas tóxicas de oxigênio e, 156, 450
  mecanismos de, 450, 451*f*
  migração e, 454-455, 454*f*
  na resposta inflamatória, 453
  papel da imunidade adaptativa nos, 452, 477, 478*f*, 481, 488*f*
  presença de cápsula e, 77, 421
  Streptococcus pneumoniae e, 226, 421
  Streptococcus pyogenes e, 311
Fagolisossomos, **450**, 451*f*
Fagos lisogênicos (fagos temperados), 371-372, 371*f*
  do *Vibrio cholerae*, 430
  produção de toxinas e, 372
Fagos temperados (fagos lisogênicos), 371-372, 371*f*
Fagos, **360**. *Ver também* Bacteriófagos (fagos)
Fagossomo (vesícula fagocítica), **450**, 451*f*
Faloidina, **432**
Famciclovir, 565, 592, 763
FAME (éster metil de ácidos graxos) perfis, **279**
Família (taxonômica), definição, **270**, 271*f*
Faringite estreptocócica (amigdalite estreptocócica), 161, **678**, 678*f*, 681*b*
Faringite, estreptocócica, 310, **677**, **678**, 678*f*, 681*b*
Fármacos de primeira linha contra a tuberculose, **687**
Fármacos sintéticos, 10-11
Fármacos teratogênicos, 590
Fasceíte necrosante, 277, 310, 411*b*, 422*b*, **585**-586, 585*f*, 587*b*
  devido à toxina leucocidina de infecção por MRSA, 411*b*
  estreptoquinase de *Streptococcus pyogenes* como causa de, 422*b*, 587*b*
  exantema causado por, 422*f*, 587*b*
Fascíola hepática asiática (*Clonorchis sinensis*), 345, 346*f*
Fascíolas (trematódeos), **344**-346, 346*f*, 352*t*, 735*f*
  ataque do sistema imune sobre, 483, 485*f*
  praziquantel para tratar, 552*t*
  Schistosoma, 346, 352*t*, 622*f*, 668-670, 668*b*, 669*f*, 735*f*

Fascíolas do sangue, 345
Schistosoma, 346, 352*t*, 622*f*, 668-670, 668*b*, 669*f*, 735*f*
Fasciolíase (trematodíases de origem alimentar), 622*t*
Fase de crescimento exponencial (fase log), no crescimento bacteriano, **165**, 166*f*
Fase de crise da febre, **455**
Fase de digestão da fagocitose, 450, 451*f*
Fase de ingestão de fagócitos, **450**, 451*f*
Fase de liberação na multiplicação viral, 370*f*, 371, 373*t*, 375*f*, 377*f*, 378-380
Fase de penetração na multiplicação viral, 369-370, 370*f*, 373, 373*t*, 375*f*
Fase em anel, **340**, 341*f*
Fase estacionária do crescimento bacteriano, **166**, 166*f*
Fase lag, no crescimento bacteriano, **165**, 166*f*
Fase log (fase de crescimento exponencial), no crescimento bacteriano, **165**, 166*f*
Fase paroxística da coqueluche, 684
Fases/sequências de eventos durante, 398, 398*f*
Fasigyn (tinidazol), 567
Fator alfa de necrose tumoral (TNF-α), 428, 428*f*
câncer e, 533
distúrbios que levam ao excesso de produção de, 453
doença de Crohn e excesso de, 518*b*
na febre, 455
na resposta inflamatória, 453
psoríase e, 528
Fator de crescimento epidérmico (EGF), 252*t*
Fator de fertilidade. *Ver* Fator F (fator de fertilidade)
Fator de necrose tumoral (TNF), 471
artrite reumatoide e, 501
choque endotóxico e, 428
como citocinas, 471
modificado geneticamente, 252*t*
Fator de transferência de resistência (RTF), **232**, 232*f*
Fator estimulador de colônias (CSF), 471
geneticamente modificadas, 250, 252*t*
Fator estimulante da formação de colônias (G-CSF), 471
Fator F (fator de fertilidade), 90, **229**, 230*f*
células F1/F, 80, 229, 229*f*, 230*f*
como plasmídeo de conjugação, 230
Fator Rh, 516*t*, **523**, 523*f*
Fator V, bactérias *Haemophilus* e, **301**
Fator X, bactérias *Haemophilus* e, **301**
Fatores de crescimento orgânico, **156**, 158
Fatores de predisposição, doença e, **397**-398
Fatores de resistência em bactérias. *Ver* fatores R (fatores de resistência)
Fatores de tempo
ação antimicrobiana do óxido de etileno e, 193
agentes antimicrobianos e, 178, 190
micróbios resistentes e, 178
Fatores R (fatores de resistência), **231**-232, 232*f*
genes do fator de transferência de resistência (RTF) e, **232**, 232*f*
plasmídeos como vetores e, 243
resistência a antibióticos e, 232, 232*f*, 404, 430
transposons e, 233, 233*f*
Fatores reumatoides, 527
Fazenda de aves, antibióticos no alimento dos animais e, 573*b*
Fazendeiros/jardineiros, esporotricose e, 329
FC (microscopia confocal), **58**-59, 59*f*, 63*t*
micrografia de *Paramecium multimicronucleatum*, 59*f*, 63*t*
FC. *Ver* Fibrose cística (FC)
Febre amarela, 353*t*, 365*t*, 414*t*, 434, **660**, 662*b*
agentes filtráveis e, 358
como doença infecciosa notificável, 410*f*
mosquito como vetor, 351*f*, 353*t*, 414*t*, 660, 662*b*
vacina, 495, 660
Febre chikungunya, 365*t*, 406*t*, 650*b*, **657**-660
controle de vetores e, 658-659*b*
mudança de clima e, 658-659*b*
países e territórios relatando casos de, 658*f*
Febre da mosca do veado. *Ver* Tularemia
Febre de Haverhill, 647
Febre de Pontiac, **691**
Febre de São Joaquin. *Ver* Coccidioidomicose
Febre do carrapato do Colorado, 366*t*
Febre do coelho/febre da mosca do cervo. *Ver* Tularemia
Febre do feno, 515, 516*t*, 520
anticorpos IgE e, 475
Febre do vale. *Ver* Coccidioidomicose
Febre espiralar (febre da mordedura do rato), **647**, 649*b*
Febre estreptobacilar da mordedura do rato, 647, 649*b*
Febre hemorrágica argentina, **661**
Febre hemorrágica com síndrome renal (síndrome pulmonar por *Hantavirus*), 366*t*, 400*t*, 406*t*, 407, 410*f*, 661, 662*b*
Febre hemorrágica coreana, 366*t*
Febre hemorrágica Ebola (EHF), **18**, **661**, 662*b*
como doença infecciosa emergente, 18, 19, 406*t*, 661
tempestade de citocinas e, 471
Febre hemorrágica venezuelana, 366*t*, 406*t*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
Febre Lassa, 366*t*, **661**, 662*b*
como arma biológica essencial, 648*b*
Febre maculosa das Montanhas Rochosas, 353*t*, 402*t*, 452, 650*b*, **654**-655, 654*f*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
como transmissora de tifo, 654
Dermacentor spp. como carrapato vetor, 402*t*, 654, 654*f*
ciclo de vida do, 654*f*
distribuição de, nos Estados Unidos (2011), 654*f*
exantema causado por, 654-655, 655*f*
passagem transovariana de bactérias e, 654, 654*f*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
reservatórios de infecção for, 400*t*
Rickettsia rickettsii e, 293, 400*t*, 402*t*, 654, 654*f*
transmissão por, 400*t*
Febre ondulante. *Ver* Brucelose (febre ondulante)
Febre puerperal (sepse puerperal), 9, 189, 408, **640**-641, 643*b*
Febre puerperal. *Ver* Sepse puerperal (febre puerperal)
Febre Q, 92, 298, 452, 691*b*, **692**-693, 692*f*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
Febre recorrente, 307, 353*t*, 650*b*, **651**
agente causador/artrópode vetor, 402*t*
Borrelia e, 307, 400*t*, 651
Ornithodorus (carrapato) como vetor, 353*t*, 402*t*
Febre reumática, 310, **641**-642, 642*f*, 643*b*
tipagem HLA para determinar suscetibilidade, 528*t*
Febre tifoide, 300, 418, **716**, 726*b*, 781
como doença de comunicação, 396
como doença esporádica, **396**
como doença infecciosa notificável, 410*f*
endotoxina como causa de, 429*t*
incidência de, 716, 716*f*
infecção ainda contagiosa na convalescência, 398
meio de cultura e, 160
período de incubação, 419*t*
porta de entrada, 418, 419*t*
porta de saída, 434
Salmonella typhi como causa de, 300, 419*t*
transmissível por água contaminada, 399
urina como porta de saída, 434
vacina, 496, 716
Febre, 439, **455**, 463*t*
Babesia microti causando, 340
citocinas e, 428, 428*f*, 455
como resposta às endotoxinas, 428,428*f*, 455
como segunda linha de defesa, 440*b*, 455, 463*t*
complicações da, 455
estágio de crise na, **455**
fator alpha de necrose tumoral, 455
morte e, 455
Plasmodium causando, 340
síntese de prostaglandina, 428, 428*f*
Streptococcus pyogenes causando, 395
tremores e, **455**
Febres bolhosa. *Ver* Herpes labial (febre bolhosa)
Febres hemorrágicas bolivianas, **661**
Febres hemorrágicas virais emergentes, 661, 662*b*
Febres hemorrágicas virais, 660-661, 662*b*
como doença infecciosa de notificação nacional, 410*f*
emergentes, 661, 662*b*
Febres maculosas, 654-655. *Ver também* Febre maculosa das Montanhas Rochosas
como doença infecciosa de notificação nacional, 410*f*
ricketsiose, 293
Feixes de elétrons de alta energia, 184
Fenda bucal, de *Chilomastix*, 339*f*
Fenilalanina (phe), 41*t*
produção comercial de, 803
Fenol (ácido carbólico), **188**, 188*f*, 195*t*, 196*t*
meios de enriquecimento e, 161
usos iniciais em cirurgias, 9, 188
Fenólicos, **188**, 188*f*, 195*t*, 196*t*
endósporos, micobactérias e, 195*t*
Fenótipo, **204**
mudanças no, 223. *Ver também* Mutações
identificação de mutantes, 223, 224*f*, 225*f*
reversões e, 224, 225*f*
Feridas cirúrgicas
defesas normais do corpo, esterilização e, 177
infecções
associadas aos cuidados de saúde, 403*t*, 404*t*
Bacteroides e, 306
micróbios como causa de, 403*t*
no sítio cirúrgico, 404*t*
Staphylococcus aureus e, 309, 445
tipagem de fago para rastreamento, 279
pacientes infectados por MRSA após a cirurgia, 411*b*
técnicas assépticas e, 176
tentativas iniciais para controle da infecção no, 9
Feridas contusas, infecções fúngicas e, 329
Feridas do cancro, **593**
Feridas. *Ver também* Feridas cirúrgicas
Acinetobacter e infecções de, 298
Bacteroides e, 306
botulismo, **616**
curativos impregnados com prata e, 190
drenagem por, como porta de saída, 434

Enterococcus faecalis e, 311
Enterococcus faecium e, 311
fator de crescimento epidérmico modificado geneticamente para cicatrização, 252*t*
Proteus e infecções de, 300
Pseudomonas e infecções de, 297
Fermentação alcoólica, **129**-130, 131*f*, 800-801
Fermentação do ácido láctico, **128**-129, 130*f*, 131*f*, 132*t*
Fermentação industrial, 802-803
metabólito primário produzido por, **802**
metabólito secundário produzido por, **802**
Fermentação malolática, **800**
Fermentação, **8**, 119, 120, **127**-131, 130*f*
aceptor final de elétrons em, 132*t*, 137*f*
ácido láctico, **128**-129, 131*f*, 132*t*
álcool, **129**-130, 131*f*, 132*t*
condições de crescimento e, 132*t*
de derivados do leite, 799, 799*f*
do manitol, 161, 162*f*
fosforilação usada para gerar ATP, 132*t*
identificando bactérias e, 273-274, 276, 276*f*
metabolismo microbiano e, 8, 109*b*
não derivados do leite, 799-800
produtos finais da, 130*f*, 132*t*
rendimentos de ATP e, 130*f*, 131*f*, 132*t*
respiração aeróbia vs., 132*t*
respiração anaerobia vs., 132*t*
tipos de, 128-131, 131*f*
usos industriais para, 132*t*, 801-803
visão geral, 120*f*
Ferritina, 424, **461**
Ferro (Fe)
biofilmes e, 157
cianeto e, 116
como cofator, 113
como necessidades para crescimento bacteriano, 424, 461, 639
inibição enzimática e, 116
lactoferrina e, 157, 424
necessidades humanas de, 461
número atômico/peso atômico, 26*t*
óxido, em magnetossomos, 92
sideróforos e, **424**, 424*f*, **461**
Ferro ferroso, como fonte de energia, 139
Ferrugem branca, 336
Ferrugem, branco, 336
Ferrugens fúngicas em árvores, 331
Ferrugens, 329*t*
Fertilizantes, poluição da água por, 781
Ferver a água, para controlar o crescimento microbiano, 180, 186*t*
Feto
anticorpos IgG e, 474*t*
como um corpo estranho, tolerância do sistema imune, 529
infecções por estreptococos do grupo B e, 313*c*, 314*c*
triagem genética e, 254
Fezes, 708
Bacteroides plentiful nas, 306
como porta de saída, 434
fenólicos para desinfetar, 188
morcego, histoplasmose disseminada por, 699
no reservatório de água, 781
Fibra da cauda, do bacteriófago T-par, 363*f*, 370*f*
Fibras de seda, 803*f*
Fibrinogênio, 453
convertido por coagulases em fibrina, 422
Fibrinolisina (estreptoquinase), 422, 422*b*, 585, 678
Fibroblastos, transformados pelo vírus do sarcoma de Rous, 432*f*
Fibrose cística (CF), 14-15
biofilmes e, 54*b*, 157
enzima geneticamente modificada usada para tratar, 252*t*
infecções por *Burkholderia* e, 295, 298
infecções por *Pseudomonas* e, 54*b*, 298, 560, 588
sequenciamento de DNA e, 254
tobramicina para tratar, 560
Fibrose, na formação de tecido cicatrizante, 455
Ficobiliproteínas, 333*t*, 333*f*
Fidaxomicina, 561
Fígado, hepatite C e, 728*b*, 730
Filamento de flagelos, 77, 78*f*
Filamentos axiais (endoflagelos), **78**-79, 79*f*, **307**, 307*f*
Filamentos intermediários, 98
Filariose linfática (elefantíase), 433, 622*t*
Fileiras de células contínuas, **368**
Filo (taxonômico), definido, **270**, 271*f*
Filogenia (sistemática), **265**
Filoviridae, 366*t*
Filovirus, 362*f*, 366*t*, 378*f*
vírus Ebola como, 362*f*
Filtração
filtros HEPA e, **183**
líquidos ou gases esterilizantes por, 177
para contar/esterilizar bactérias, **169**, 169*f*, 183, 183*f*
para controlar o crescimento microbiano, 169*f*, 183, 183*f*, 186*t*
tratamento da água, 784-785, 784*f*
Filtração com carvão vegetal, 784-785
Filtros
filtros de membrana, **183**, 183*f*
HEPA, **183**
Filtros biológicos, no tratamento de esgoto, **786**-787, 787*f*
Filtros da membrana, **183**, 183*f*, 783, 785
Filtros de nitrocelulose, 249*f*, 255*f*
Filtros de partículas do ar de alta eficiência (HEPA), 160, **183**
Filtros HEPA (de partículas do ar de alta eficiência), 160, **183**
Filtros solares, melanina modificada geneticamente em, 250
Fímbrias/fimbria, **79**-80, 80*f*, **421**
das trompas uterinas (de falópio), 748*f*
de bactérias entéricas, 299
de células de procariotos, 76*f*, 296*f*
de *Neisseria gonorrhoeae*, 421
fatores de virulência, 430
Finlay, Carlos Juan, 9*f*
Firmicutes (proporções G 1 C baixas), 291*t*, **308**-311
FISH (hibridização *in situ* com fluorescência), 275*b*, **283**, 284*f*
Fita antissenso, **376**, 377*f*
Fita atrasada na replicação do DNA, 208*f*
Fita de sentido (fita +), 374*t*, **376**, 377*f*
Fita-líder na replicação do DNA, 208*f*
Fita-molde de DNA, 209, 210, 210*f*
Fitas de DNA
extremidades adesivas, 207*t*, 233*f*, **241**-242, 242*f*
extremidades cegas, **241**
Fitas filamentos, biofilmes e, 156
fitas, de DNA e RNA
fita - (fita antissenso), **376**, 377*f*
fita + (fita senso), **376**, 377*f*
FITC (isotiocianato de fluoresceína), 57, 507
Fitoplâncton, **781**
marés vermelhas de, 782, 782*f*
Fixação de carbono, 114*t*, **133**, 135,137*f*, 139
Fixação do complemento, **506**-507, 507*f*
por classe de imunoglobulina, 474*t*
Fixação do nitrogênio, **154**, **775**-776, 775*f*
alfaproteobactérias e, 292-293
Azotobacter e *Azomonas* utilizadas para demonstração, 298
plantas modificadas geneticamente e, 258, 258*t*
Fixando espécimes. *Ver* Espécimes fixados
FK506 (Tacrolimo), 531
Flagelina, 77
Flagelo peritricoso, **77**, 77*f*
Flagelo polar, **77**, 77*f*
Flagelo pré-emergente, de euglenoides, 338
Flagelos anfítricos, 77, 77*f*
Flagelos lofotricosos, **77**, 77*f*
Flagelos monotricosos, **77**, 77*f*
Flagelos/flagelo, 4, 67*f*, **68**, **77**, **96**
aspectos evolutivos, 102
bacterianos, 4, 67*f*, 68, 76*f*, 77-78, 78*f*, 79*f*, 84*t*
coloração de, 60, 67*f*, 68, 68*t*
de algas, 96, 97*f*, 334*f*, 335*f*
de *Burkholderia*, 295
de *Campylobacter*, 302
de células animais, 95*f*, 96
de *Chilomastix*, 339*f*
de dinoflagelados, 335*f*
de esporos oomicotas (zoósporos), 336
de eucariotos vs. procariotos, 77, 78, 96, 96*t*
de *Euglena*, 96, 97*f*
de *Helicobacter*, 302, 303*f*
de *Proteus mirabilis*, 300, 300*f*
de protozoários, 94*b*, 96, 97*f*, 338, 339*f*
de *Pseudomonas*, 296*f*
de *Trichomonas sphaerica*, 94*b*
de *Trichomonas vaginalis*, 338, 339*f*
estrutura externa de *Epulopiscium* semelhante a bactérias, 309
motilidade e, 78, 79*f*, 96, 96*t*
pré-emergente, de *Euglena*, 338, 339*f*
uso de energia e, 78
Flagyl. *Ver* Metronidazol (Flagyl)
Flambar (esterilização por calor seco), **183**, 186*t*
Flato, 708
Flavina adenina dinucleotídeo (FAD), **114**
como transportador de elétrons, 137*f*
fosforilação oxidativa e, 118
na cadeia de transporte de elétrons, 126, 127*f*
no ciclo de Krebs, 123, 124*f*
Flaviviridae, 365*t*, 376*c*
Flavivírus do Velho Mundo, introduzido no Novo Mundo, 215*b*
Flavivirus, 365*t*, 662*b*
encefalite de St. Louis causada por, 365*t*, 628*b*
rastreamento do vírus do Oeste do Nilo, 215*b*
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Flavobactérias, 291*t*
Flavoproteínas, 114*t*, **123**, 125*f*
Flavorizar, produtos finais da fermentação e, 132*t*
Fleming, Alexander, 11, 11*f*, 445, 549
Floco, 784
formação em sistemas de lodo ativados, 786
Floculação, **784**, 784*f*
Flora. *Ver* Microbiota normal/Flora
Flucitosina, 331*c*, 556*t*, 564-565, 627
Fluconazol, 321*c*, 564, 625*b*, 764*b*
Fluorescência, **56**
Fluoreto
cálcio e, 116
como veneno enzimático, 116
magnésio, 116
Fluorocromos (corantes fluorescentes), 56-57, 58, 58*f*
Fluoroquinolonas (FQ), 411*b*, 555*t*, **562**-563, 573*b*
Campylobacter jejuni resistente e, 573*b*
na alimentação de galinhas, 573*b*
Neisseria gonorrhoeae resistente e, 755, 756*b*
FMN (flavina mononucleotídica), **114**
na cadeia de transporte de elétrons, 123, 124, 125, 127*f*
$FMNH_2$, 783*b*
Focas
microbiologia veterinária e, 275*b*
vírus *influenza* A e, 16, 275*b*, 364*b*
Focas comuns, 275*b*

Foliculite, **583**, 587*b*
Folículos capilares, 580, 580*f*
Fômites, **399**, 400*t*, 401*f*, 404, 434
Fomivirsen, 643*b*
Fontes quentes, micróbios associados a, 152, 307
Força motora de prótons, 125
Forma de coinfecção do HDV, 731
Forma de superinfecção de HDV, 731
Forma lepromatosa (progressiva) de hanseníase, 617*f*, 618
Forma tuberculoide (neural) da hanseníase, 617-618, 617*f*
Formação de corpúsculo residual na fagocitose, 450, 451*f*
formação de crostas, na resposta inflamatória, 454*f*
Formação de gás
  no catabolismo de carboidratos, 131, 134*f*
  por *Streptomyces*, odor do solo e, 313
Formação de gelo, *Pseudomonas syringae* e plantas geneticamente modificadas, 258*t*
Formação de tecido cicatricial, 455
Formaldeído, 192, 196*t*
Formalina, 192
Formigas
  cultivadoras de fungos, 321
  do fogo, 337
Formigas cultivadoras de fungos, 321
Formigas de fogo, 337
Formilmetionina, 211, 267*t*
Fórmulas infantis, contaminadas, 301
Forquilha de replicação (DNA), 206, 207*f*-209*f*
  em bactérias *E. coli*, 208, 209*f*
  eventos na (resumo), 208*f*
Fosfato de amônio, em meios quimicamente definidos, 158*t*
Fosfato de cálcio, 778
Fosfato de potássio, em meios quimicamente definidos, 158*t*
Fosfato(s)
  em detergentes, 782
  na estrutura do DNA, 45, 46*f*
  na estrutura do RNA, 46*f*
Fosfolipídeos, 38*f*, 39*f*, 85-86, 86*f*
Fosfoproteínas, 43-45
Fosforilação a nível de substrato, **118**, 120*f*, 132*t*
  no ciclo de Krebs, 123, 124*f*
  produção de ATP, 128*t*
  respiração aeróbia e, 132*t*
Fosforilação oxidativa, **118**, **125**
  produção de ATP e, 128*t*, 132*t*
  respiração aeróbia e, 132*t*
  respiração anaeróbia e, 132*t*
Fosforilação, **118**
  tipos utilizados na geração de ATP, comparados, 132*t*
Fósforo (P)
  configuração eletrônica, 26*t*
  em compostos orgânicos, 34
  fontes de, 154
  necessidades de crescimento microbiano, 154
  número atômico/peso atômico, 26*t*
Fósseis, 268-269
  Bacillus sphaericus sobreviveu incluído em, 268
  cianobactérias e oxigênio atmosférico, 303
  cladogramas e, **284**
  de procariotos, 266, 268, 269*f*
  estudos de DNA e, 256
  filogenia e, 266
  mais antigo conhecido, 266, 268
  semelhantes a cianobactérias, 268, 269*f*
  sequenciamento de rRNA e, 284
Fosso de oxidação para tratamento do esgoto, 789
Fotoautótrofos, 137-138, 138*f*, 773
  meios de cultura para, 162*t*
  necessidade de carbono, 154
Fotofosforilação cíclica, **135**, 136*f*
Fotofosforilação não cíclica, **135**, 136*f*
Fotofosforilação, **118**-119, **134**-135, 136*f*
  cíclica, **135**, 136*f*
  não cíclica, **135**, 136*f*
Foto-heterotróficos, 136, **138**, 138*f*
Fotoliase (enzima de reparo da luz), 207*t*, **222**, 222*f*
Fotossíntese, 2, 102*f*, 118, **133**-135, 136*f*
  algas e, 5, 133, 137-138, 138*t*, 138*f*, 333*t*, 334
  anoxigênicas, **137**, 138*t*, 304, 304*t*
  bacteriana, 4. *Ver também* Bactérias fotossintéticas
  cianobactérias e, 133, 135, 137-138, 138*t*, 138*f*
  cloroplastos e, 102, 102*f*, 135
  dióxido de carbono, carboidratos e, 14
  em micróbios eucarióticos vs. procarióticos, 138*t*
  enzimas da membrana plasmática bacteriana e, 86
  Euglena e, 4-5
  fase da reação dependente de luz (clara), **134**, 136*f*
  fase da reação independente de luz (escura), **134**
  liquens e, 331
  no ciclo do carbono, 773
  oxigênica, **137**, 138*t*, 303
  pigmentos e, 135, 137*f*, 333*t*
    de algas, 333*t*, 334
  vida sem, 776-778
Fotossistemas I e II, **135**, 136*f*
Fototaxia, **78**
Fototróficos, **136**, 138*f*
  oxidação de sulfato de hidrogênio por, 776
FQ. *Ver* Fluoroquinolonas (FQ)
Fragmentos de Okazaki, 207*t*, 208*f*
Francisella tularensis, 296, 645*b*
  capacidade de permanecer dormente no interior dos fagócitos, 452
  como arma biológica potencial, 642, 645*b*, 648*b*
  tularemia causada por, 296, 642, 650*b*
Franklin, Rosalind, 45
Frutas e vegetais
  PAA para lavar/desinfetar, 194
  tomates MacGregor geneticamente modificados, 258
Frutas e vegetais, PAA para lavar/desinfetar, 194
Frutose, 36, 36*f*
  micróbios na fabricação de, 238
  transporte pela membrana plasmática e, 88
Frutose-6-fosfato, na biossíntese de polissacarídeos, 140*f*, 141
FtsZ, no citoesqueleto de procariotos, 90
Fungi (reino), **4**, 5, 265, 266*f*, **270**-271, 320-330, 320*f*
  características do, 320*f*, 321-325
  fontes de energia de, 270-271
  importantes medicamente, 326-328, 329*t*
  liquens e, **331**-332, 332*f*
  na hierarquia taxonômica, 271*f*
  necessidades nutricionais de, 270-271, 320*f*, 325
  organismos incluídos em, 270-271
  posição na árvore evolutiva, 266*f*
Fungicidas, 177, 191
Fungistáticos, propionato de cálcio, 192
Fungo. *Ver* Fungos/fungo
Fungos
  compostos de cobre para evitar, 190
  compostos de mercúrio para controle em pinturas, 190
  cortinas de boxes úmidas e, 184
Fungos carvão, 329*t*
Fungos da água (Oomycota), 333*t*, 35-336, 336*f*
  como decompositores de algas mortas, animais, 335
  no Reino Stramenopila, 335
Fungos de conjugação. *Ver* Zygomycota
Fungos dimórficos, **323**, 323*f*, 329*t*
Fungos do limo, 4, 5, **342**, 344*f*, 345*f*
  posição na árvore evolutiva, 266*f*
Fungos do pão, 5*f*, 192, 326
Fungos parasitos da água, 333*t*, 336
Fungos patogênicos, 328-330, 329*t*
  resumo de, 329*t*
Fungos saculiformes(Ascomycota), 271*f*, 327, 327*f*, 329*t*, 600*b*
  ciclo de vida *Talaromyces*, 327*f*
Fungos saprófitas, 326
Fungos simbióticos (micorrizas), **321**
Fungos, 2, 4, 5*f*, 321-322, 322*f*
  actinomicetos e, 312
  baixa umidade e crescimento de, 184, 330
  como eucariotos, 5, 72
  como microrganismos aeróbicos, 325
  condições ácidas e crescimento de, 184, 330
  conservantes químicos de alimentos e, 192, 196*t*
  descoberta da penicilina e, 11
  deterioração bacteriana dos alimentos vs. danos causados por, 330
  filamentosos, contagens em placas e, 172
  incluído no Reino Fungi, 270
  lodo, 4, 5, 266*f*, **342**, 344*f*, 345*f*
  Mucor, 5*f*, 329*t*, 330, 701
  pão, 5*f*, 192, 326
  pH e crescimento de, 152
  pressão osmótica e crescimento de, 184
  saprófitas, 326
  toxinas produzidas por, 432
Fungos/fungo, 2, **4**, **270**-271, 319, **320**-330, 320*f*, 321*t*
  adaptações nutricionais, 325
  alcoóis eficientes contra, 189-190, 196*t*
  anamórficos, 330
  anamorfos, **327**
  antibióticos derivados de, 10, 11, 241, 550*t*
  atividades benéficas de, 321, 330
  bactérias vs., 321, 321*t*, 323
  biofilmes e, 157
  características de, 320*f*, 321-325, 322*f*
  carnosos, 321
  celulases produzidas por, 37
  cetoconazol para tratar, 552*t*
  ciclo de vida de, 323-325, 325*f*-328*f*
  classificação de *Pneumocystis* e, 273
  classificação nutricional de, 138*f*, 140
  como controle biológico de pestes, 330
  como estruturas vegetativas, **321**-323
  como eucariotos, 4, 5, 72, 270-271, 319, 320*f*
  como quimio-heterotróficos, 138*f*, 140, 320*f*
  como recicladores de carbono, 14
  como Reino no domínio Eukarya, **4**, 5, 265, 266*f*, **270**-271, 320-330
  dimórficos, **323**, 323*f*, 329*t*
  doença do bicho-da-seda e, 9
  doenças causadas por, 328-330, 329*t*
  doenças infecciosas emergentes causadas por, 406*t*
  efeitos econômicos de, 330-331
  esporos de, 271, 320*f*, 322*f*, **323**-325, 324*f*
    assexuado, 320*f*, **323**-324, 324*f*, 325*f*-327*f*, 329*t*
    reações alérgicas a, 520
    sexuado, 320*f*, **323**, 324-325, 325*f*, 327*f*, 328*f*
  esterilização com calor úmido para matar, 180
  esteróis encontrados em, 39
  estrutura celular, 4, 5*f*
  faixas de pH toleradas por, 34, 325
  identificação pelo microscópio, 273
  importantes medicamente, 326-328, 329*t*
  iodo ativo contra, 188

liquens e, **331**-332, 332*f*
medicamentos antimicrobianos que inibem, 552*t*
metabolismo de, 321*t*, 325
métodos de identificação para, 321
micologia como estudo, **12, 321**
Mucor, 5*f*, 329*t*, 330, 701
necessidades nutricionais, 4
no solo (reservatório de infecções, 329, 329*t*, 331*c*, 399
parede celular, 37, 80, 96, 321*t*, 556*t*, 564
patogênicos, 321, 328-330, 329*t*, 432. *Ver também* Doenças fúngicas
penicilina produzida por, 11
Penicillium, tecnologia do rDNA e, 241
produtores de toxinas, 330, 432
queratina e, 418
quitina na parede celular, 37
regras para nomeação e, 269
reprodução em, 4, 320*f*, 323-325, 324*f*, 325*f*-328*f*, 326*f*, 327*f*
hifas aéreas e, 322
teleomorfos, **327**
testes de identificação rápida para, 276
usos da biotecnologia para, 330
usos humanos de, 321
Furúnculo (erupção), **583**
Fusão célula-célula do HIV para evitar o sistema nervoso, 536
Fusão de protoplastos, **245**, 245*f*
Fusão, na multiplicação viral, 373*t*, **373**, 374*f*
Fuso mitótico, 102
Fusobacteria, 291*t*

G

Gado
antraz e, 309
carrapatos, 693
casos relatados de raiva em, 624*f*
E. coli produzindo toxina Shiga e, 719
hormônio de crescimento bovino e, 258, 258*t*
Salmonella no trato intestinal de, 299
sepse causada pela bactéria *Pasteurella*, 301
tênia e, 348, 352*t*
tuberculose bovina, **684**-685
GAE (encefalite amebiana granulomatosa), 615*b*, **629**-630
Gajdusek, Carleton, 631
Galactose, 36, 88
transdução especializada e, 372, 372*f*
β-galactosidase, 214-215, 216*f*, 217*f*, 783
Galinhas
antibióticos na alimentação de galinhas, 573*b*
cólera em (cólera aviário), 301
leucemia em, 380
salmonelose e, 715, 716
sarcoma e, **380**, 381
sarcoma induzido por vírus em, 380, 381
vírus *influenza* A e, 16
GALT (tecido linfoide associado ao intestino), 708
Gamaglobulina, **487**
Gamaproteobactérias, 271*f*, 291*t*, 292, 296-301
Gambás
casos relatados de raiva em, 624*f*
como reservatórios de infecção, 400*t*
Gambás, como reservatórios de infecção, 650*b*, 662
Gambierdiscus toxicus, doença ciguatera e, **335**
Gametas (gametócitos)
de micetozoários plasmidiais, 345*f*
do *Plasmodium*, 340, 341*f*, 665-666
na conjugação de protozoários, **337**
no ciclo de vida de *Rhizopus*, 325*f*
Gancho dos flagelos, 77, 78*f*
Ganciclovir, 556*t*, 565, 643*b*
Gânglios do nervo trigêmeo, vírus herpes simples e, 593, 593*f*
Gangrena gasosa, 308, 419*t*, 422, 423, 427*t*, 429*t*, **646**
câmaras hiperbáricas para tratar, **646**
Clostridium perfringens causando, 308, 419*t*, 427*t*, 646
exotoxina causando, 427*t*
período de incubação, 419*t*
sintomas, 427*t*
toxina causando, 646
Gangrena, 92, **646**, 646*f*, 668*b*
Clostridium perfringens causando, 646, 646*f*, 668*b*
gás, 308, 419*t*, 422, 423, 427*t*, 429*t*, 646
penicilina para tratar, 646
portas de entrada, 418, 419*t*
toxina da ferrugem e, 432
Gardasil (vacina HPV), 252*t*, 381, 533, 764
Gardnerella vaginalis, 312, 761, 761*f*
GAS (estreptococos do grupo A), 310, **584**-586, 585*f*, 640-641
Gás intestinal, composição do, 107
Gás óxido de etileno, 177*t*, 192-193
Gases inertes, 26
Gases venenosos, oxigênio como, 154, 155-156
Gastrenterite viral, 731-732, 731*f*
Gastrenterite, **713**
aguda, 707
associada a norovírus, 259*b*, **732**, 733*b*
associada a rotavírus, **731**-732, 733*b*
associada aos cuidados médicos, 404*t*
Bacillus cereus, **724**, 726*b*
Campylobacter, **722**, 726*b*
Clostridium perfringens, 308, **723**-724, 726*b*
Escherichia coli, 719-720, 719*f*, 726*b*
diarreia do viajante, **722**
genômica usada para rastrear o surto, 259*b*
Salmonella, **715**-716, 715*f*, 726*b*
surtos associados a águas recreacionais, 347*b*
Vibrio parahaemolyticus e, 299, 718, 726*b*
Vibrio vulnificus, 726*b*
viral, 731-732, 733*b*
vírus da hepatite E e, 365*t*
Yersinia, **723**, 726*b*
Gastrite, *Helicobacter pylori* e, 445
Gatifloxacina, 555*t*
Gatos
Aids felina e, 367
Capnocytophaga canimorsus e, 474*c*
casos relatados de raiva em, 624*f*
como reservatórios de infecção, 400*t*, 645*b*
conteúdos da caixa de areia lavados e, morte de lontras marinhas e , 664
doença da arranhadura do gato, 294, 400*t*, 406*t*, **647**, 647*f*, 649*b*
mordidas, 646, 647, 649*b*
Pasteurella e, 301
patógeno da tularemia e, 645*b*
peste transmissível por gatos, 649, 651
tinha e, 596
Toxocara cati e, 350, 352*t*
Toxoplasma gondii e, 340, 663*f*, 664
vacina da leucemia felina, 252*t*
vacinados contra leptospirose, 307
verme do coração em, 351, 352*t*
vírus da leucemia felina (FeLV), 381
vírus de sarcoma e, 381
Gaze, antissépticos quat neutralizados por, 191
GBS (estreptococos do grupo B), 311, 313*c*, 314*c*, **640**
sepse neonatal causada por, 311, 313*c*, 314*c*, 640
G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos), 471
Gel de agarose, 254
Gemifloxacina, 563
Gemma obscuriglobus, 73
Gemmata obscuriglobus, núcleo eucarioto e, 306, 306*f*
GenBank, 253
Gene da β-galactosidase (lacZ), 216*f*, 218*f*, 243*f*, 248, 248*f*, 249
codificando como gene marcador, 243*f*
Gene gal, na transdução especializada, 372, 372*f*
Gene HER2, 254, 533
Gene I, 216, 216*f*, 217*f*
Gene *lacA*, 216*f*
Gene *lacY*, 216*f*
Gene *lacZ*, 216*f*, 218*f*, 243*f*, 248, 248*f*, 249
Gene r-determinante de fatores R, **232**, 232*f*
Gene resistente à ampicilina (ampR), 243*f*, 248*f*, 249
Gene *src*, como causa de câncer, 381
Genencor, 3*b*
Gênero *Haloarcula*, 75*f*
Gênero *Stella*, 75*f*
Gênero, como fator predisponente, 397
Gênero/espécie de *Ixodes*., 353*t*
como vetor da doença de Lyme, 353*t*, 402*t*, 651-652
ciclo de vida do, 652*f*
como vetor para babesiose, 340, 353*t*
como vetor para erliquiose, 353*t*, 402*t*
Gênero/espécies de *Campylobacter*, **302**
cultura de, 160
Gênero/gêneros (taxonômico), definição, **2**, **269**, 270, 271*f*
Gênero/spp de *Burkholderia*, **295**, 417*f*
agrupado anteriormente com *Pseudomonas*, 270, 295
biofilmes e, 433*c*
crescimento em desinfetantes, 195, 295
fibrose cística e, 295, 298
resistência a biocidas químicos e, 195, 295
Gênero/spp de *Candida*
biofilmes e, 157
caspofungina (Cancidas) para tratar, 564
como microbiota normal
da boca, 392*t*, 765
da pele, 392*t*
da vagina, 392*t*, 748
do intestino grosso, 392*t*
infecções associadas aos cuidados em saúde e, 403*t*
Gênero/spp de *Caulobacter*, **293**, 294*f*, 780
Gênero/spp de *Chlamydia*, 291*t*, **305**-306, 305*f*, 752*f*
como bactérias cocoides gram-negativas, 305
espécies patogênicas, 306
estrutura básica de, 305, **305***f*, 360*f*, **691**, 693
medicamentos antimicrobianos que inibem, 552*t*, 560-561, 757
meios de cultura e, 160, 305
mudanças de classificação e, 293
mudanças taxonômicas em, 290
pneumonia causada por, 306, 691*b*, **692**
portas de entrada, 418, 419*t*
relações filogenéticas, 272*f*
sobrevivência em fagócitos, 452
vias de transmissão, 305
vírus comparados a, 359*t*
Gênero/spp de *Chlamydophila*, **305**-306, 305*f*
Gênero/spp de *Chlorobium*, 137, 304, 304*t*
Gênero/spp de *Chloroflexus*, 138, 304, 304*t*
Gênero/spp de *Chromatium*, 304, 304*t*, 304*f*
como fotoautotróficos anoxigênicos, 137

Gênero/spp de *Citrobacter*.
como bactérias entéricas, 273-274, 276*f*
como microbiota normal do intestino grosso, 392*t*
Gênero/spp de *Clostridium*, 291*t*, **308**, 776
baixo conteúdo de G 1 C e, 308
colagenase produzida por, **423**
como anaeróbio obrigatório, 154
como bactérias gram-variáveis, 83
como microbiota normal da vagina, 392*t*
como patógeno humano anaeróbio, 154
degradação de alimentos enlatados por, 796
em sedimentos do fundo, 780
endósporos de, **92**, 177, 308, 308*f*
exotoxinas produzidas por, 427*t*
fermentação e, 130*f*
gangrena causada por, **646**
o ciclo do nitrogênio, 775*f*
Gênero/spp de *Coxiella*, 293, **298**
Gênero/spp de *Moraxella,* **298**
Gênero/spp *Streptomyces*., 312, 313, 313*f*
actinomicetos, nome informal para, 312
antibióticos derivados de, 550*t*, 559
vancomicina, 559
antibióticos produzidos por, 313, 549, 550*t*
conteúdo de G + C de, 308
esporos de reprodução assexuada de, 313
utilizados na produção de esteroides, 805*f*
vancomicina derivada de, 559
Gênero/spp, *Spirillum* 91, **295**
Gênero/spp. de *Acetobacter*, 132, 132*t*, **293**, 801
Gênero/spp. de *Acidithiobacillus*, **295**, 778
como oxidantes de enxofre, 295, 778*f*
grânulos de enxofre de, 91-92
Gênero/spp. de *Actinomyces*, **313**
como microbiota normal da boca, garganta, 313, 392*t*
fímbrias de, aderência e, 420
morfologia, 313*f*
nome informal dos actinomicetos para, 312
Streptococcus mutans, dextrano e placa dentária, 420, 709
Gênero/spp. de *Agrobacterium*, 293-294
como veículo de rDNA, 256-257, 257*f*
transferência de plasmídeos para células de plantas, 232
via de Entner-Doudoroff e, 121
Gênero/spp. de *Aliivibrio*, 783*b*
Gênero/spp. de *Anabaena*, 304*t*
Gênero/spp. de *Aspergillus*, 324, 329*t*, 330, 442*c*
antifúngicos triazol para tratar, 564
caspofungina (Cancidas) para combate sistêmico, 564
esporos, neutrófilos fagocitando, 439*f*
fermentação e, 132*t*
pneumonia causada por, 442*c*
temperaturas de processamento de alimentos, escleródios e, 796-797
utilizados na produção de saquê, 800
Gênero/spp. de *Azomonas*, **298**
Gênero/spp. de *Azospirillum*, **292**-293
Gênero/spp. de *Azotobacter*, 91, **298**
no ciclo do nitrogênio, 775*f*, 776
Gênero/spp. de *Babesia*, 319
Gênero/spp. de Bacteroides, **306**
como microbiota normal
da boca, 392*t*
da uretra, 392*t*
do intestino grosso, 306, 392*t*
habitantes das cavidades gengivais , 306
infecções de tecidos profundos e, 306
relações filogenéticas, 272*f*
Gênero/spp. de *Bartonella*, **294**
Gênero/spp. de *Beggiatoa*, 139, **296**, 301, 776
Gênero/spp. de *Beijerinckia*
no ciclo do nitrogênio, 775*f*, 776
Gênero/spp. de *Bifidobacterium*, como microbiota normal do intestino grosso, 392*t*
Gênero/spp. de *Bordetella*, **295**-296
Gênero/spp. de *Borrelia*, **307**
causando febre recidiva, 307, 400*t*, 651
transmissível por *Ornithodorus* (carrapato), 402*t*
Gênero/spp. de *Bradyrhizobium*, **293**-294, 806
no ciclo do nitrogênio, 775*f*, 776, 777*f*
Gênero/spp. de *Brucella*, **294**
adepto em evitar fagócitos, 643
brucelose causada por, 294, 644
como arma biológica potencial, 644, 648*b*
morte de golfinhos causada por, 275*b*
portas de entrada, 419*t*
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Gênero/spp. de *Cytophaga*, **306**
Gênero/spp. de *Desulfovibrio*, 301,778*f*, 780
respiração anaeróbia e, 126
Gênero/spp. de *Ehrlichia*, **293**
artrópodes vetores que transmitem, 402*t*
erliquiose e, 281, 293, 353*t*, 400*t*, 650*b*
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Gênero/spp. de *Enterobacter*, **300**
como microbiota normal do intestino grosso, 392*t*
fermentação e, 130*f*
infecções associadas a cuidados de saúde e, 300, 403*t*
testes bioquímicos para identificar, 273-274, 276, 276*f*, 277*f*
Gênero/spp. de *Enterococcus*, 308, **311**
como microbiota normal
da uretra, 392*t*
do intestino grosso, 392*t*
como organismo indicador, 782n
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 403, 403*t*
mudanças de classificação e, 270
Gênero/spp. de *Epulopiscium*, **308**-309, 308*f*, 315
Gênero/spp. de *Erwinia*, **300**
Gênero/spp. de *Escherichia*, 271*f*, 291*t*, **299**
como uma bactéria entérica, 273-274, 299
resistência a antibióticos, 201
resistência por plasmídeo R100 e, 232, 232*f*
testes bioquímicos para identificar, 131, 273-274, 276*f*
testes de fermentação e, 131, 134*f*
Gênero/spp. de *Francisella*, **296**
Gênero/spp. de *Frankia*, 312, **312**, 776
actinomicetos, nome informal para, 312
Gênero/spp. de *Fusarium*
ceratite fúngica causada por, 600-601*b*
conidiósporos fusiformes de, 600*b*, 601*f*
toxina de, 432
Gênero/spp. de *Fusobacterium*, **306**-307, 306*f*
como microbiota normal da boca, 392*t*
como microbiota normal do intestino grosso, 392*t*
em fendas nas gengivas, 307
Gênero/spp. de *Gardnerella*, **312**
Gênero/spp. de *Gemmata*, 306
núcleo e, 267, 306, 306*f*
Gênero/spp. de *Gloeocapsa*, 303*f*
Gênero/spp. de *Gluconobacter*, 132*t*, **293**, 801
Gênero/spp. de *Haemophilus*, **301**
como microbiota normal da boca, 392*t*
sangue necessário para a cultura de, 301
transformação genética ocorrendo naturalmente em, 228
Gênero/spp. de *Halobacterium*, 92, 314
Gênero/spp. de *Helicobacter*, **302**, 303*f*
genotoxinas produzidas por, 427*t*, **427**
Gênero/spp. de *Hyphomicrobium*, 293, 294*f*
Gênero/spp. de *Klebsiella*, **300**
cápsula de e virulência, 77
como microbiota normal da uretra, 392*t*
como microbiota normal do intestino grosso, 392*t*
plasmídeo de resistência R100 e, 232
Gênero/spp. de *Lactobacillus*, 308, **310**
como microbiota normal
da boca, 392*t*
da uretra, 392*t*
da vagina, 392*t*, 445, 748, 762
do intestino grosso, 390, 392*t*
como um micróbio fastidioso, 158
degradação de dente e, 710
fermentação e, 128, 130*f*, 132*t*
importância industrial do, 132*t*, 310
Gênero/spp. de *Legionella*, **298**
coloniza dutos hospitalares de água quente/sistemas de ar-condicionado, 298
Gênero/spp. de *Leptospira*, 79*f*, 307
como patógeno humano, 307
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Gênero/spp. de *Listeria*, **311**
actina do hospedeiro usada para autopropulsão, 423
no leite, citometria de fluxo para detectar, destruir, 280
processamento em altas pressões para destruir, 798
Gênero/spp. de *Mycobacterium,* **312**
antibióticos que inibem, 552*t*, 559-560
antimicrobianos eficazes contra, 195*t*
conteúdo de G 1 C e, 308
doenças causadas por, 312
inclusões lipídicas de, 91
parede celular de, 39, 66, 67*f*, 83, 312
Gênero/spp. de *Mycoplasma,* 83, 311
evolução degenerativa e, 311
meio de cultura e, 311
singularidade da membrana plasmática, 83, 85
vírus e, 83, 311
Gênero/spp. de *Myxococcus,* 302, 302*f*
Gênero/spp. de *Neisseria*, **296**
como microbiota normal da boca e da orofaringe, 392*t*
plasmídeos produtores de penicilinase adquiridos de *Streptococcus*, 232
resistência antibiótica, testes de suscetibilidade, 756*b*
transformação genética de ocorrência natural na, 228
Gênero/spp. de *Nitrobacter*, 139, **294**, 774, 775*f*
Gênero/spp. de *Nitrosomonas,* 139, **294**
no ciclo do nitrogênio, 774, 775*f*
Gênero/spp. de *Nocardia,* 312, **313**, 786
ácido micólico na parede celular de, 83
actinomicetos, nome informal para, 312
coloração álcool-ácida para identificação, 66, 83
Gênero/spp. de *Pasteurella,* **301**
Gênero/spp. de *Pelagibacter*, **292**, 315
exame FISH e, 283
Gênero/spp. de *Penicillium* 109*f*, 324, 327, 330
melhora das cepas de, 803
penicilinas semissintéticas e, 558
utilizadas na maturação de queijos, 799

Gênero/spp. de *Planctomyces*, 306, 306*f*
Gemmata obscuriglobus e origem do núcleo de eucariotos, 306, 306*f*
Gênero/spp. de *Prevotella*, 306
Gênero/spp. de *Propionibacterium*, 130*f*, **312**
adicionado ao queijo no processo de maturação, 799
como microbiota normal da pele, 392*t*
como microbiota normal dos olhos, 392*t*
fermentação e, 130*f*, 132
produção de vitamina B12 por, 805
uso de ácido láctico de, 132
Gênero/spp. de *Proteus,* **300**
como bactérias normais da uretra, 392*t*
como bactérias normais do intestino, 392*t*
como produtor de endotoxinas, 428-429
crescimento em "*swarming*" de, 78, 79*f*, 300, 300*f*
formas L de, 84
Gênero/spp. de *Pseudomonas*, **296**-298, 296*f*
antibióticos eficazes contra, 560
capacidade para degradar/ compostos destoxificantes e, 231
como microbiota normal da uretra, 392*t*
como degradante de óleos, 31*b*
compostos de quat e, 191, 298
crescimento em quats, 191, 298
crescimento em temperaturas de refrigerador, 298
dermatites causadas por, **586**-588, 587*b*
desinfetantes e crescimento ativo em, 191
infecções adquiridas no hospital e, 298, 588
infecções do trato urinário e, 749
mudanças na classificação e, 270, 297
nitrogênio em fertilizantes/solo perdido por, 298
no ciclo do nitrogênio, 775*f*
pacientes com fibrose cística e, 54*b*, 298, 560, 588
plasmídeos de dissimilação e, **230**
produção de vitamina B12 por, 805
resistência a antibióticos e, 201, 298
resistência a biocidas químicos, 191, 195, 298
resistência ao Zephiran e, 191
respiração anaeróbia e, 126
solo como hábitat comum, 296
testes bioquímicos e, 132
usos como biorremediação, 14, 31*b*
via de Entner-Doudoroff e, 121
Gênero/spp. de *Rhizobium* (rizóbios), 293-294
como bactérias pleomórficas, 75
industrialmente vendido, 806
no ciclo do nitrogênio, 109*f*, 775*f*, 776, 777*f*
via de Entner-Doudoroff e, 121
Gênero/spp. de *Rhizopus*, 324, 325*f*, 326, 329*t*, 330, 701
Gênero/spp. de *Rhodospirillum*, 304*t*
Gênero/spp. de *Rickettsia*, **293**, 293*f*
antimicrobianos que inibem, 552*t*
como parasitos, 293, 452
doenças causadas por, 293
meio de cultura e, 160, 293
mudanças taxonômicas em, 290, 293
Pelagibacter (bactéria do oceano) relacionado a, 283
podem sobreviver em fagócitos, 452
tetraciclinas eficazes contra, 560-561
vírus comparado a, 359, 359*t*
Gênero/spp. de *Saccharomyces*
etanol produzido por, para fabricação de bebidas, 323. *Ver também Saccharomyces cerevisiae* (levedura do fermento)
na hierarquia taxonômica, 271*f*
Gênero/spp. de *Salmonella,* 291*t*, **299**-300
chips de DNA e, 283*f*
como bactérias entéricas, 273, 276*f*, 299
danificando diretamente as células do hospedeiro, 424
E. coli e, membrana plasmática do hospedeiro e, 423, 423*f*
esquema de Kauffmann-White para diferenciar, 299-300
evasão do sistema complemento por, 459
fermentação e, 130*f*
no rastreamento de surtos de infecção, 266*c*, 276*c*, 278*c*, 281*c*, 284*c*, 285*c*
nomenclatura e, 299
plasmídeo de resistência R100 e, 232
processamento de alta pressão para destruir, 798
proteínas flagelares de, transferência genética e, 226
resistência a antibióticos, 201
sondas de DNA e, 281, 282*f*, 283*f*
sorovares (sorotipos) e, 278*c*, 281*c*, 504
teste de Ames e, 224, 225*f*, 228*c*
testes bioquímicos para identificação, 132, 135*f*, 273-274, 276*f*, 299
toxina Bt e, 257
Gênero/spp. de *Serratia*, 72, 72*f*, **300**
encontrada em cateteres/soluções estéreis, 300
Gênero/spp. de *Shigella* **300**, 714*f*
como arma biológica potencial, 648*b*
como bactérias entéricas, 273, 276*f*, 300
danificando diretamente as células do hospedeiro, 424
diarreia do viajante e, 427*t*, **722**
E. coli 0157:H7
aderência e patogenicidade, 421
toxina Shiga e, 201, 229, 372, 430, 719, 726*b*
portas de entrada, 419*t*
shigelose causada por, 300, 400, 410*f*, 418, 419*t*, **714**-715
sobrevida em fagócitos, 452
testes bioquímicos para identificação, 132, 273-274, 276*f*
utilizando actina como vantagem, 423
Gênero/spp. de *Sphaerotilus*, **295**
gênero/spp. de *Staphylococcus*
características patogênicas, 309-310
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 403, 403*t*, 411*b*
provavelmente como causa de infeção da pele, 443
Gênero/spp. de *Staphylococcus,* 16*f*, 308, **309**-310
colorações de, 67*f*
como microbiota normal
da boca, 392*t*
da pele, 392*t*
da uretra, 392*t*
curva de crescimento, 166*f*
leucocidinas produzidas pela destruição de fagócitos, 452
transformação genética natural no, 228
Gênero/spp. de *Strongyloides,* 350-351
Gênero/spp. de *Sulfolobus*, 267*f*, 314
gênero/spp. de *Thiomargarita*, 309
Gênero/spp. de *Toxoplasma,* mecanismos patogênicos de, 433
Gênero/spp. de *Treponema,* **307**, 307*f*
como microbiota normal da boca, 392*t*
portas de entrada, 419*t*
Gênero/spp. de *Veillonella,* como microbiota normal da boca, 392*t*
Gênero/spp. de *Vibrio,* 291*t*, 298
encontrado em golfinhos, 282*b*
não cólera, 718-719
Gênero/spp. de *Wolbachia,* **295**, 297*b*
ciclo de vida da difilariose (verme do coração) e, 351
como endossimbiontes, 295, 297*b*
implicações evolutivas de, 297*b*
Gênero/spp. de *Yersinia,* **300**
Gênero/spp. de *Zoogloea*, **296**
no tratamento do esgoto, 296, 786
Gênero/spp.de *Acinetobacter*, **298**
como microbiota normal da pele, 392*t*, 581
transformação genética ocorrendo naturalmente em, 228
Gênero/spp.de *Bacillus*, 74, 75*f*, 309, 309*f*
antibióticos produzidos por, 309
como bactérias gram-variáveis, 83
em âmbar fossilizado, PCR e, 281
endósporos e, 40*c*, 42*c*, 46*c*, **92**, 309, 309*f*
enzimas de biorremediação e, 14
em detergentes domésticos, 14
fermentação e, 130*f*
inclusões de lipídeos, 91
proprionato de cálcio ativo contra, 192
respiração anaeróbia e, 126
toxicidade ao selênio e nanotecnologia, 256*f*
transformação genética natural ocorrendo em, 228
Gênero/spp.de *Corynebacterium*, **312**
como bactérias pleomórficas, 75
como microbiota normal
da boca, 392*t*
da pele, 392*t*, 581
do olho, 392*t*
conteúdo G 1 C e, 308
Gênero/spp.de *Streptococcus,* 308, **310**-311, 310*f*
baixo conteúdo de G + C e, 308
biofilmes formados por, 202*b*
como bactérias com ácido-láctico, 128
como microbiota normal
da boca, 392*t*
da vagina, 392*t*
como quimio-heterotróficos, 138*f*
fermentação e, 128, 130*f*, 132*t*, 133*c*
microbiologia forense e, 238*b*
plasmídeos produzindo penicilinases e *Neisseria*, 232
transformação genética ocorrendo naturalmente em, 228
Gêneros. *Ver* Gênero/gêneros (taxonômicos), definição
Genes constitutivos, 214
Genes de repressão, 214, 217*f*
Genes estruturais do *lac*, 216
Genes indutores, **214**, 216*f*
quorum sensing, biofilmes e, 54*b*
Genes reguladores, gene I, 216, 216*f*
Genes sintéticos. *Ver* DNA sintético
Genes suicidas, 260
Genes, 13, 45, **204**. *Ver também* DNA
artificiais, 247, 247*f*
bibliotecas de, **246**-247, 246*f*
clonagem e, 239, 240*f*, 248-250, 249*f*
como produtos, 249-250, 250*f*. *Ver também* Modificação genética
constitutivos, 214
diversidade de antibióticos e, 477
em plasmídeos, 90
estrutural, 215, 216*f*, 217*f*
eucariotos
método cDNA para obter, 247, 247*f*
transcrição e, 211-212, 214*f*
evolução e, 233
expressão de. *Ver* Expressão gênica
fontes para produtos de rDNA, 246-248, 246*f*
indutor, 54*b*, **214**, 216*f*
indutores de câncer, vírus e, 381
marcador, 243, 243*f*, 248*f*
mínimo necessário para uma existência livre, 311, 315
mutação e, 218-225
necessidades de reconhecimento de antígenos, 477
procarióticos
na síntese proteica, 209-211, 213*f*

no cromossomo de *E. coli*, 205*f*
transcrição, **209**, 210*f*, 211
repressíveis, 214, 217*f*
resistentes a antibióticos, na microbiota intestinal, 393
resultados da alteração, 202*b*
sintético, 247-248, 247*f*
sintetizados quimicamente, 248
suicida, 260
taxas de mutação, **223**
transferências genéticas/transformação. *Ver* Transformação genética
Genética microbiana. *Ver* Genética, microbiana
Genética molecular
procedimentos de clonagem da, 241
questões éticas e, 260
Genética reversa, **254**, 697
Genética, **204**
Genética, microbiana, **13**, 201-237
estrutura/função do material genético, 204-214
evolução e, 233
expressão gênica em, 214-218
fluxo de informação em, 205, 206*f*
mutações, 218-225
transferência genética/recombinação, 225-233
visão geral, 202-203*b*
Gengivite ulcerativa aguda necrosante (boca de trincheira), 712*b*, **712**
Gengivite, **711**, 711*f*, 712*b*
ulcerativa necrosante aguda (doença de Vincent ou boca de trincheira), 712*b*, **712**
Genoma viral, 239, 381, 382*c*
biossíntese no interior da célula do hospedeiro e, 271
Genoma, **204**
bibliotecas, 246-247, 246*f*
biotecnologia e alteração do, bacteriano, 202*b*
de flavivírus, 215*b*
necessidades genéticas mínimas, 311, 315
projetos, 252-253
repetições pequenas em *tandem* (STRs) e, **205**, 253
sequenciamento e, 252-253, 254*f*
viral, 239, 271, 381, 382*c*
Genômica, **12, 205**
como base do monitoramento de doenças infecciosas, 255
doenças infecciosas e, 255
GenBank, 253
metagenômica e, **252**
no rastreamento de norovírus, 259*b*
no rastreamento do vírus do Oeste do Nilo, 205, 215*b*, 215*f*
projetos, 252-253
Genótipo MTBDRplus da IACSn LifeScience, 687
Genótipo, **204**
alterações no, 218, 219. *Ver também* Mutações
seleção natural e sobrevivência do novo, **218**
Genotoxinas, 224*c*, 228*c*, **427**-428, 427*t*. *Ver também* Carcinogênicos
teste de Ames e, 225*f*, 228*c*
Gentamicina, 549*c*, 550*t*, 555*t*, 560, 560*c*
ensaio de diluição de caldo, 569*c*
produzida por *Micromonospora purpurea*, 550*t*, 560
síntese proteica inibida por, 91, 555*t*, 560
transplantes de córnea e, 549*c*, 560*c*, 571*c*, 574*c*
Geobacillus stearothermophilus, degradação de alimentos causada por, 796
Geosmina, gás produzido por *Streptomyces*, 313
Germes, 2. *Ver também* Micróbios/microrganismos
Germicidas, **177**
Germinação, **93**
Germinativos, 93
Gestação
antibióticos e, 574
citomegalovírus e, 767
doença hemolítica do recém-nascido e, **523**, 523*f*
doença inflamatória pélvica e, 757
feto como tecido estranho, rejeição e, 529
herpes neonatal e, 763
infecção por gonorreia e, 754
infecções por clamídias e, 757
Listeria monocytogenes e, 311, 612
microbiota normal do sistema reprodutivo e, 748
painel TORCH de testes durante, **767**
reforço de vacinação durante, 683*b*
rubéola e, 410*f*, **594**-595, 767
sífilis e, 760, 767
sintomas semelhantes à mononucleose durante, 637
testes caseiros, 509, 510*f*
tolerância do sistema imune do feto e, 529
Toxoplasma gondii, perigo para, 340
toxoplasmose e, 664, 767
triagem para *Streptococcus* do grupo B (GBS) e, 314*c*
Gestações ectópicas, doença inflamatória pélvica e, 757
GFP (proteína fluorescente verde), 783*b*
GHs (hormônio de crescimento suíno), 258*t*
Giardia duodenalis, 338, 733
Giardia intestinalis, 338, 343*t*, 733-734, 733*f*, 737*b*
mecanismos patogênicos de , 433
Giardia lamblia, 338, 733
cistos de, 784
Giardia, 266*f*, 339*f*
ausência de mitocôndria em, 101, 338
espécies parasitos, 338, 339*f*, 343*t*
mecanismos patogênicos, 433
remoção do reservatório de água, 785
variação antigênica e, 433
Giardíase, 338, **733**-734, 733*f*, 737*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
metronidazol para tratar, 567, 734
porta de entrada, 418
quinacrina/hidrocloreto de quinacrina para tratar, 567, 734
tinidazol para tratar, 567
Girase (DNA), 205, 207*t*
Glândulas acessórias, do sistema reprodutor masculino, 747, 748*f*
Glândulas lacrimais, 443, 443*f*
Glândulas salivares, 444
Glândulas sebáceas (sebo) da pele, 444
Glândulas sebáceas da pele
propriedades antimicrobianas, 392*t*
sebo secretado por, 444, 463*t*, 581
Glândulas sudoríparas, 580, 580*f*
dermacidina produzida por, 462
Glicanos, 96, 321*t*
Gliceraldeído-3-fosfato (GP), 122*f*
ciclo de Calvin-Benson, 137*f*
na biossíntese de lipídeos, 143*f*
no catabolismo de lipídeos, 133*f*, 134*f*
Glicerol, 37, 37*f*, 38*f*, 39, 85
na biossíntese de lipídeos, 141, 141*f*
na formação de moléculas de gordura, 37*f*, 38
no catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*, 134*f*
Glicilalanina, 42*f*
Glicilciclinas, 555*t*, 561
Glicina (Gly)
fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
na biossíntese de nucleotídeos, 142
Glicocálice
célula eucariótica, 96*t*, **97**
célula procariótica, 72, **75**
como camada de limo, 77, 94*c*
Glicogênio, 36
grânulos, na presença de iodo, 91
síntese de, 140-141, 140*f*
Glicolipídeos, **85**
Glicólise, 119, 120, 120*f*, **121**, 122*f*
fermentação e, 120, 120*f*, **127**-131, 131*f*
integração do metabolismo e, 143
na biossíntese de nucleotídeos, 142, 142*f*
na síntese de novos componentes celulares, 140-142
no catabolismo de lipídeos, 134*f*
rendimento de ATP e, 122*f*, 128*t*
vias adicionais à, 121
Glicoproteínas, 43, **85**
como adesinas (ligantes) de patógenos, 420
Glicose
como uma fonte de energia, 36, 36*f*, 118, 135, 137*f*
cruzamento de membrana plasmática e, 88, 88*f*, 90
em mecanismos de controle genético e, 214
em meios quimicamente definidos, 158, 158*t*
fermentação e, 127, 131*f*
glicólise e, 119, 120*f*, **121**, 122*f*, 123
metabolismo da lactose de *E. coli* e, 214
na biossíntese de lipídeos, 141*f*
na biossíntese de nucleotídeos, 142*f*
na hidrólise, 36*f*
na síntese de polissacarídeos, 140-141, 140*f*
na síntese por desidratação, 36*f*
no ciclo de Calvin-Benson, 137*f*
oxidação de, 118, 120*f*, **121**, 122*f*, 123
rendimento de ATP, em eucariotos/procariotos, 128*t*, 129*f*, 130*f*, 131*f*, 132*t*
síntese de, 140-141
transporte por translocação de grupo, 90
Glicose isomerase, produção biotecnológica de, 804
Glicose-6-fosfato
especificidade enzimática e, 113
na síntese de glicogênio, 140, 140*f*
na síntese de nucleotídeos, 142*f*
Glicose-fosfato isomerase, 113*t*
Glicosiltransferase, produzida por *Streptococcus mutans*, 420
Glifosato (herbicida)
resistência e, 257, 258*t*
toxina inseticida (toxina Bt) e, 257
Globulina imune do botulismo, 616
Globulina sérica imune anti-humana (anti-HISG), **507**, 508*f*, 510, 510*f*
Globulina sérica imune. *Ver* Gamaglobulina
Glomerulonefrite, **525**
Glossina (mosca tsé-tsé), tripanossomíase africana transmissível por, 343*t*, 353*t*, 402*t*, 627, 632*b*
Gluconacetobacter xylinus, 3*b*
β-glucuronidase, 783
-glucuronídeo), 783
Glutamato monossódico, 803
Glutamina (Gln)
fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
na biossíntese de nucleotídeos, 142, 142*f*
Glutaraldeído (Cidex), 192, 195*t*, 196*t*
Golfinhos, nariz-de-garrafa, 275*b*
Golfinhos-nariz-de-garrafa, 275*b*
Gomas, **759**-760, 759*f*
Gonadotrofina coriônica humana (hCG), 510*f*
Gonorreia anal, **754**
Gonorreia faríngea, **754**
Gonorreia, 296, 751-755, 766*b*. *Ver também Neisseria gonorrhoeae*
artrite como uma complicação de , 754
Chlamydia trachomatis e, 755
como doença epidêmica, 396
como doença infecciosa notificável, 410*f*
diagnóstico e, 755, 755*f*
dissecação e bactéria causando, 184
doença inflamatória pélvica e, 754

endocardite como complicação de, 754
gestação e, 754
incidência e distribuição, 751, 754*f*
kits de teste caseiro para, 752*b*
meningite como complicação, 754
oftalmia neonatal e, 602, **754**
período de incubação, 419*t*, 751
portas de entrada, 418, 419*t*, 751
resistência a antibióticos e, 755, 756*b*
sintomas, 751-754, 754*f*
tetraciclinas para tratar, 561, 756*b*
variação antigênica e, 423, 755
Gorduras (triglicerídeos), 37-39, 37*f*
no catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*, 134*f*
síntese de, 141, 141*f*
GP (gliceraldeído-3-fosfato), 121
Gracilaria, 334-335
Gradiente de concentração, 87-90, 87*f*, 89*f*
Gráfico, curva de morte microbiana,178, 179*f*
Gram, Hans Christian, 9*f*, 65
Grano/grana, **101**, 102*f*
Granulócitos, 440*t*, **446**, 446*f*
fagocíticos, 453, 454
Granulomas, da esquistomíase, **668**, 670*f*
Grânulos
enxofre, 91-**92**
metacromáticos, **91**
polissacarídeos, **91**
Grânulos de amido, na presença de iodo, 91
Grânulos de enxofre, 91-**92**, 304*t*
Grânulos de lodo, 786
Grânulos metacromáticos, **91**
Granzimas, **448**, **483**
Grãos
aflatoxina e, 222
fermentação e, 132*t*
mofo e produtos de degradação, 184
toxina da ferrugem e, **432**
Grays, como medida de radiação, 797, 797*t*
Great Salt Lake, halófilos extremos (Archaea) encontrados em, 314
Griffith, Frederick, 226-227, 227*f*
Gripe aviária. *Ver Influenza* aviária A (H5N1) ou gripe aviária
Gripe espanhola, 697*b*
Gripe suína (vírus *influenza* H1N1), **16**, 364*b*, 393*f*, 434*f*, 696*t*, 697
A (H1N1) pdm09, 696*t*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
genética e, 201
Gripe, **695**-698, 696*t*,696*f*, 702*b*
broncopneumonia estreptocócica após, 397
como doença de comunicação, 396
como doença epidêmica, 396
como doença pandêmica, 396, 696-697
como doença zoonótica, 400*t*
diagnóstico de, 697-698
drift antigênico e, 696*t*, **696**
epidemiologia de, 696-697
métodos de transmissão, 399, 400*t*
mortalidade pediátrica, como doença infecciosa de notificação, 410*f*
pandemia de 1918 a 1919, 696*t*, 697
porta de entrada, 418, 419*t*
porta de saída, 434
shift antigênica e, 364*f*, 696*t*, **696**
tempestade de citocinas e, 471, 697
tratamento da, 698
vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 697
variação antigênica e, **423**
Gripe. *Ver Influenza* (gripe)
Griseofulvina, 556*t*, 565, 596
produzida por *Penicillium griseofulvum*, 550*t*, 565
Grupo acetil, 123
Grupo funcional álcool, 34, 35, 35*t*
Grupo funcional aldeído, 35*t*
Grupo funcional amina, 35, 35*t*, 39-40, 40*f*, 41*t*, 42
Grupo funcional carboxila, 35, 35*t*, 39, 40-42, 40*f*, 41*t*
ácido dipicolínico e, 46*c*
em ácidos graxos, 37-38, 37*f*
Grupo funcional cetona, 35*t*
Grupo funcional éster, 35*t*
Grupo funcional éter, 35*t*
Grupo funcional fosfato, 35*t*
em fosfoproteínas, 45
em nucleotídeos, 204
na replicação do DNA, 207*f*-208*f*
Grupo funcional hidroxila, 34, 35,40, 41*t*
de alcoóis, 34
em ácidos graxos, 37, 37*f*
Grupo funcional metila, 35*t*, 207*t*, 241
Grupo funcional sulfidrila, 35*t*, 40
Grupo lateral cíclico de aminoácidos, 40, 40*f*, 41*t*
Grupo lateral heterocíclico de aminoácidos, 41*t*
Grupos de cortes/método de corte na epidemiologia analítica, 409
Grupos funcionais, **34**-35, 35*t*
Grupos laterais (grupos R) de aminoácidos, 39-40, 40*f*, 41*t*
Grupos R de aminoácidos, 39-40, 40*f*, 41*t*
Grupos R de compostos orgânicos, 35, 35*t*
GTP (guanosina trifosfato), 123, 124*f*
Guanina (G), 44*f*, 45, 204
na replicação do DNA, 205, 207*f*-208*f*, 210*f*
na tradução, 210, 212*f*-213*f*
na transcrição, 209
Guano (fezes de pássaros), 778
Guanosina trifosfato (GTP), 123, 124*f*
Guaxinins
casos de raiva relatados em, 624*f*
como reservatórios da infecção, 319, 400*t*, 406*t*
nematódeo *Baylisascaris procyonis*, 350, 352*t*

H

HAART (terapia antirretroviral altamente ativa), **543**, 566
Hábitats alcalinos, cianobactérias e, 34
Hábitats, de fungos patogênicos, 329*t*
Haeckel, Ernst, 265
Haemophilus aegyptius, na tecnologia rDNA, 242*t*
Haemophilus ducreyi
cancroide causado por, 301, 761, 766*b*
genotoxinas produzidas por, **427**
Haemophilus influenzae, 5*f*, 301
cepas não tipáveis de, 610
como doença infecciosa notificável, 410*f*
conjuntivite e, 599, 599*b*
enzima de restrição *Hind*III usada na tecnologia do rDNA, 242*t*
genoma sequenciado, 252
meningite e, 301, 421, 615*b*
otite média causada por, 301, **679**, 681*b*
pneumonia, 5, 301, 421, 690, 691*b*
tipo b
choque séptico e, 428
evasão de fagocitose por, 452
evasão do sistema complemento por, 459
meningite causada por, 421,610, 615*b*
vacina, 494*t*, 495*t*, 496, 498, 610
virulência e cápsula de, 421
Halobactérias, 291*t*
Halófilos extremos, 4, **153**, 265, 266*f*, 272*f*, 314
Halófilos facultativos, **153**
Halófilos obrigatórios, **153**
Halófilos, extremos, 4, **153**, 265, 266*f*, 272*f*, 314
facultativos, **153**
obrigatórios, **153**
Halógenos, **188**-189
cloro, 188-189, 196*t*
iodo, 188, 195*t*, 196*t*
HA-MRSA (MRSA associado a cuidados de saúde), 19*c*, 411*b*, 571, 588*b*
Hamsters, tularemia e, 645*b*
Hansen, Gerhard A., 617
Hanseníase paucibacilar, 617, 618
Hanseníase, 312, 394, **617**-618, 617*f*, 632*b*
antibióticos para tratar, 562, 618, 632*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
cultivando o bacilo da hanseníase, 533*f*, 617
diagnóstico de, 66, 618
estratégias de tratamento, 622*t*
Mycobacterium leprae causando, 312, 617
tipos de, 617-618, 617*f*
vacinas úteis para, 618
Hantavírus Sin Nombre, 661, 662*b*
Hantavírus, 366*t*
como arma biológica, 648*b*
PCR para identificar, 281
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Haptenos, **472**, 472*f*, 520
dermatite por contato alérgico e, 525*f*
HAV. *Ver* Vírus da hepatite A (HAV)
HBeAg, 729
HBIG, 728
HBsAg, 727, 729
HBV. *Ver* Vírus da hepatite B (HBV)
hCG (gonadotrofina coriônica humana), 510*f*
HCV. *Ver* Vírus da hepatite C (HCV)
HDCV (vacina da célula diploide humana) para raiva, **621**
HDNB (doença hemolítica do recém-nascido), **523**, 523*f*
HDV. *Ver* Vírus da hepatite D (HDV)
Helicase, 205, 207*t*
Hélices da estrutura proteica, 42, 43*f*
Helicobacter pylori, 51, 51*f*, 302, 303*f*
ácido estomacal e, 445
Caso clínico, 52*c*, 61*c*, 66*b*, 67*c*
doença da úlcera péptica, 52*c*, 61*c*, 302, **722**, 723*f*, 726*b*
Hélio, usado com canhões de genes, 245
Helmintos dioicos, **344**
Helmintos hermafroditas, **344**
Helmintos monoicos, **344**
Helmintos parasitos, 5, 12*f*, 184, 319, 320*f*, 343-351, 352*t*
citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos e, 485, 485*f*
identificação no microscópio, 273
nematódeos, 5, 319, **349**-351, 350*f*, 352*t*, 433
platelmintos, 5, 343, **344**-349, 345*f*-346*f*, 348*f*, 349*f*, 352*t*
trematódeos, **344**-346, 346*f*, 352*t*, 483, 485*f*, 552*t*, 735*f*
Helmintos, **5**, **320***f*, **343**-351, 352*t*
doenças infecciosas emergentes causadas por, 406*t*
mecanismos patogênicos de, 433 Células
medicamentos antimicrobianos que inibem, 552*t*
parasitos, 5, 12*f*, 184, 319, 320*f*, 343-351, 352*t*
características de, 343-344
ciclo de vida, 344
hábitat, 343
reprodução de, 344
tratando a doença de Crohn com vermes, 519*b*
Hemácias (RBCs), **446**, 446*f*
ágar-sangue, 161, 161*f*
aglutinação pelas espículas do envelope de vírus de *influenza*, 366*t*
micrografia de microscópio óptico, 55*f*
na resposta inflamatória, 454*f*

parasitos, *Plasmodium vivax*, 340, 341*f*
tamanho de, 360*f*
tipo sanguíneo ABO e, 522-523, 522*t*
Hemácias (RBCs). *Ver* Hemácias RBCs
Hemaglutinação viral, 505*f*, 506
Hemaglutinação, 361, **505**
espículas, vírus *influenza* e, 361, 362*f*
viral, **505**, 505*f*
Hematopoiese, **446**, 446*f*
Hemiascomicetos, na hierarquia taxonômica, 271*f*
Hemicelulose, 807
Hemodiálise
desinfetantes usados na, 189
pacientes em risco de sepse por gram-positivos, 640
resistência a antibióticos desenvolvida a partir de, 411*b*
Hemofilia B, terapia gênica para tratar, 251
Hemofilia, 15
bancos de sangue e, 730*b*
Hemoflagelados (parasitos sanguíneos), 319, **338**, 664*c*, 669*f*
Hemoglobina, 424, **461**
Hemograma, leucócitos, 441*b*
Hemólise
gangrena gasosa e, 427*t*
no teste do complemento, 462*b*
Hemolisinas, **427**, 462, 584
Hepadnaviridae, 365*t*, 374*t*, 376, 376*c*
biossíntese de, 374*t*
como um vírus oncogênico, 381
como vírus de DNA, 374*t*
sintetiza o DNA usando a transcriptase reversa, 374*t*
Hepadnavirus
hepatite B e, 365*t*, 419*t*
hepatite D e, 366*t*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
Heparina, leucograma e, 441*b*
Hepatite A, **725**-727, 728*b*
Caso clínico, 359*c*, 376*c*, 380*c*, 381*c*, 382*c*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
período de incubação , 419*t*
Hepatite aguda B, **729**
Hepatite B "e" antígeno (HBeAg), 729
Hepatite B crônica, **729**-730
Hepatite B, 727-730, 728*b*
adefovir dipivoxil (Hepsera) para tratar, 565, 730
aguda, **729**
agulhas contaminadas e, 434
coinfecções com HIV, 729
como doença infecciosa notificável, 410*f*
crônica, 396, **729**-730
diagnóstico de, 729
expressão clínica de, 729
gestação e, 767
interferon alfa para tratar, 460, 729
lamivudine para tratar, 565
período de incubação, 419*t*, 728*b*
portas de entrada, 419*t*
prevenção de infecções, 729
tratamentos para, 729-730
vacina, 12, 239, 251, 252*t*, 330, 494*t*, 495*t*, 496, 533, 729
Hepatite C, 728*b*, 730-731, 730*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
interferon alfa para tratar, 460
suprimento de banco de sangue e, 730*b*
Hepatite D, 366*t*, 728*b*, **731**
como vírus de RNA, 376
dependente de coinfecção com *Hepadnavirus*, 366*t*
Hepatite delta. *Ver* Hepatite D
Hepatite E, 728*b*, **731**
Hepatite fulminante, 729
Hepatite, **725**-731, 733*b*
Caso clínico, 359*c*, 376*c*, 380*c*, 381*c*, 382*c*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
DNA antissenso explorado como terapia gênica, 251
fulminante, 729
interferon alfa para tratar, 252*t*, 566
Hepatócitos, 455
Hepatotoxinas, 426
Hepsera (adefovir dipivoxil), 556*t*, 565, 730
Heptoses, 36
Herança epigenética, 217
Herbicidas, 778-779
resistência a, plantas cultivadas modificadas geneticamente e, 257, 258*t*
resistência ao glifosato, 257
Roundup (glifosato), 257, 258*t*
velocidade de decomposição do Agente Laranja, 779
Herceptin (trastuzumabe), 254, 501, 533
Hereditariedade, ciência da. *Ver* genética
Hereditariedade. *Ver* genética
Herpes genital (vírus *herpes simplex* tipo 2/HSV-2), 593, **762**-763, 762*f*, 766*b*
aciclovir para tratar, 565, 566*f*, 763
como doença comunicável, 396
estado latente em células nervosas, 763
famciclovir ou valaciclovir para tratar, 763
incidência, 762*f*
supressão ou tratamento, 763
Herpes *gladiatorum*, **593**
Herpes labial (febre bolhosa), 375, 382, 383*t*, **593**, 593*f*
estado latente nas células nervosas, 382, 383*t*, 593*f*
vírus *herpes simplex* 1 (HSV-1) causando, 593, 762
Herpes simplex, 586*b*, **593**
Herpes zóster (cobreiro), 365*t*, 382, 383*t*, 396, 586*b*, **591**-592
como doença latente causada pelo vírus da varicela-zóster, 382, 383*t*, 396, 591
em pacientes com HIV/Aids, 539, 540*t*
exantema causado por, 382, 586*b*, 592*f*
vacina, 494*t*, 592
Herpesviridae, 365*t*, 374*t*, 375, 376*f*
biossíntese em, 374*t*, 375
como um vírus de DNA, 375
como um vírus oncogênico, 381
vacina, 494*t*
Herpes-vírus humanos (HHV), 375, 376*f*, 584*b*, 591, 593, 593*f*. *Ver também* Vírus de Epstein-Barr (vírus EB /HHV-4/Linfocriptovírus); HHV-5 a HHV-8; herpes genital (vírus do *herpes simplex* tipo 2/HSV-2); vírus do *herpes simplex*; vírus da varicela-zóster (Varicelavírus/HHV-3)
aciclovir para tratar, 565, 566*f*
biossíntese em, 374*t*, 375, 376*f*
câncer, transplante de medula óssea vermelha contaminada e, 395
corantes de acridina e, 222
espécies (HHV-1 a HHV-8), 375
infecções latentes e, **382**, 383*t*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 374*f*, 418, 419*t*
usados para inserir genes corretores em células humanas, 243
Herpes-vírus, humanos. *Ver* Vírus do herpes humano (HHV)
Hess, Walther, 9*f*
Heterocistos, **303**, 303*f*, **776**
Heterotróficos (organotróficos), **136**, 140
meio complexo para o crescimento, 159*t*
HEV. *Ver* Vírus da hepatite E (HEV)
Hexaclorofeno, 187*f*, 188, 188*f*
Hexoses, 36
HFV (vírus da hepatite F), 376
HGA (anaplasmose granulocítica humana), 410*f*, **653**
hGH (hormônio de crescimento humano), produzido por *E. coli* modificado geneticamente, 239-241, 252*t*
HGV (vírus da hepatite G), 376
HHV. *Ver* Herpes-vírus humanos (HHV)
HHV-1. *Ver* Vírus do *herpes simplex*
HHV-2. *Ver* Herpes genital (vírus *herpes simplex* tipo 2/HSV-2)
HHV-3 (vírus do herpes humano 3). *Ver* Vírus da varicela- zóster (*Varicelavirus*/HHV-3)
HHV-4. *Ver* vírus de Epstein-Barr (vírus EB /HHV-4/ Linfocriptovírus)
HHV-5 (Citomegalovírus), 365*t*, 375, 643*b*, 657
HHV-6 Roseolovírus, 365*t*, 375,584*b*, 595
HHV-7 Roseolovírus, 365*t*, 375,584*b*, 595
HHV-8 Rhadinovírus, 365*t*, 375. *Ver também* Sarcoma de Kaposi
Hialuronidase, **422**-423, 585
usos terapêuticos, 422-423
Hib. *Ver Haemophilus influenzae*
Hibridização da colônia, **249**, 249*f*
Hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), 275*b*, **283**, 284*f*
Hibridomas, **501**, 502*f*
Hidatidose. *Ver* Doença do cisto hidático
Hidrocarbonetos
bactérias que utilizam como fonte de energia/carbono, 231
formados por diatomáceas, primeiras algas planctônicas, 337
Hidrofobia, raiva e, 621
Hidrogel, biofilme como, 156
Hidrogênio (H)
ácidos e, 32
bactérias verdes e, 133, 137, 138*t*
bases e, 33
como fonte de energia, 135, 137*f*, 138*t*, 138*f*, 139
como produto final da fermentação, 130*f*
como um biocombustível, micróbios e, 807
configuração eletrônica, 26*t*
em compostos orgânicos, 34
em oxidações biológicas, 117-118, 118*f*
formação de moléculas, 28, 29*f*
molécula de água, 32
na formação de metano, 28, 29*f*
número atômico/peso atômico, 26*t*
sais e, 33
Hidrólise, **36**, 36*f*, 113*t*
na replicação do DNA, 208, 208*f*
Hidróxido de sódio (NaOH)
autoclavagem e, para destruir príons, 195
como uma base, 33, 33*f*
hibridização de colônias e, 249*f*
Hierarquia taxonômica de microrganismos, 270, 271*f*
hifas aéreas, 322, 322*f*, 325*f*
Hifas anterideais, 336*f*
Hifas cenocíticas, **321**, 322*f*
Hifas septadas, **321**, 322*f*, 329*t*
Hifas vegetativas, 322, 322*f*, 336, 336*f*
Hifas, 4, 5*f*, 271, **321**-322, 322*f*, 329*t*
de *Candida albicans*, 324*f*
de *Mucor*, 5*f*
de *Talaromyces*, 327*f*
fragmentação e, 321-322
liquens e, 331, 332*f*
Higienização, 177*t*, **177**
Higienizador de mãos Germ-X, 189
Higienizadores
ácido-aniônicos, 191, 196*t*
das mãos, 189-190, 732
Higienizadores de mãos, 189-190, 732
Hiperidrose, 617
Hipersensibilidade tipo I, 516-521, 516*t*
Hipersensibilidade tipo II, 516*t*, 522-524
Hipersensibilidade tipo III, 516*t*, 524-525
Hipersensibilidade tipo IV, 516*t*, **525**-526

Hipersensilidade, **516**-526, 516*t*
à penicilina, 472, 520, 527*b*
anafilática (tipo I), **516**-521. *Ver também* reações anafiláticas
anticorpos IgE e, 475, 516, 516*t*, 517*f*
citotóxica (tipo II), 516*t*, 522-524, 522*t*, 523*f*, 524*f*
dessensibilização para evitar, **521**
eosinófilos aumentam durante, 447
hipótese da higiene de, 516, 520
imunocomplexo (tipo III), 516*t*, **524**-525, 524*f*
retardada (tipo IV), 525-526, 525*f*, 526*f*
Hipertermófilos (termófilos extremos), 4, 150*f*, **152**, 153*b*, 265, 266*f*, 272*f*, 291*t*, 314, 314*f*
Hipoclorito de cálcio (cloreto de cal), 176, 189
Hipoclorito de sódio (Clorox/compostos de cloro), como desinfetante, 187*f*, 189
Hipogamaglobulinemia comum variável, 534*t*
Hipotálamo, como termostato corporal, 455
Hipótese de higiene, 516, 520
Histamina, **453**, 454*f*, **517**
em reações alérgicas, 475, 517, 517*f*
liberada por basófilos, 447, 453
sistema complemento e, 459*f*, 460*f*
Histidina (his)
fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
técnica de réplica por plaqueamento e, 223, 224*f*
teste de Ames e, 224, 225*f*
Histiócitos (macrófagos fixos), **449**, 449, 638
Histonas, 73, 96*t*, **98**, 267*t*
Histoplasma (*Ajellomycescapsulatum*, 329*t*
associado à Aids, 540*t*
histoplasmose causada por, 419*t*, **698**-699, 698*f*, 702*b*
Histoplasmose, 329, 419*t*, **698**-699, 698*f*, 702*b*
anfotericina B eficiente contra, 564
distribuição nos Estados Unidos, 699*f*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
transmissão aérea e, 401
HIV, 5*f*, **18**-19, 535, 753*f*
bactérias do ácido láctico e, 445
coinfecções com HBV, 729
como mutação do vírus da imunodeficiência dos símios, 535
como um provírus, 378, 536, 536*f*
como um retrovírus, 378, 535, 543
conhecimento inicial sobre, 358
desenvolvimento de vacina e, 251,537, 544
doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
efeitos citopáticos do, 432*t*
em recém-nascidos, 515
enzima transcriptase reversa, 378, 535, 535*f*, 536, 542*f*, 543
espículas de glicoproteína gp120 e, 535, 535*f*, 536*f*
estrutura do, 535, 535*f*
evitando as defesas imunes, 430, 452, 536-537
fusão e, 535*f*, 536
genética e, 201
infecção. *Ver* Infecção pelo HIV
macrófagos e, 536, 537*f*
mecanismos para atacar o sistema imune imediatamente, 430
método de entrada do, 535-536, 535*f*, 539
patogenicidade de, 535-537, 535*f*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 418, 419*t*
resistência a, 539
sobrevivência nos fagócitos, 452
subtipos do, 537, 543
subtipos HIV-1, HIV-2 e, 366*t*, 378, 535, 537, 566
tecnologia do DNA para rastrear, 238*f*
teste caseiro para, 752*b*, 752*f*
transmissão de, 239*c*, 245*c*, 248*c*, 250*c*, 253*c*, 541
variação antigênica no, 497-498, 536
HME (erliquiose monocitotrófica humana), **653**
Holmes, Oliver Wendell, 641
Holoenzima, **113**, 113*f*
Homo sapiens, **269**
Hooke, Robert, 6, 52
Hormônio de crescimento bovino (bGH), 258, 258*t*
Hormônio de crescimento suíno (GHs), 258*t*
Hormônios
gonadotrofina coriônica humana (hCG), 510
modificados geneticamente
hormônio de crescimento humano (hGH), 239-241, 240*f*, 252*t*
hormônios de crescimento bovino (bGH), 258, 258*t*
hormônios de crescimento suíno (pGH), 258*t*
insulina, 2, 239, 248, 251, 252*t*, 802
somatostatina, 251
proteínas como, 39
Hormônios de crescimento humano (hGH)
fermentação industrial usada para produzir, 802
produzida por *E. coli* modificada geneticamente, 239-241, 252*t*
Hospedeiro definitivo, **340**, 352*t*
da *Taenia saginata*, 348, 352*t*
da *Taenia solium*, 348, 352*t*
de helmintos parasitos selecionados, 352*t*
do *Echinococcus granulosus*, 348, 349*f*, 352*t*
do *Plasmodium vivax*, 341*f*
seres humanos como, 348
Hospedeiro intermediário, **340**, 352*t*
de *Echinococcus granulosus*, 349*f*, 352*t*
de *Paragonimus kellicotti*, 346*f*
de parasitos helmínticos selecionados, 352*t*
de *Plasmodium*, 340, 341*f*
seres humanos como, 348-349
Hospedeiros
ambientes para helmintos parasitos, 343-344
como os patógenos entram, 418-421, 419*t*
como os patógenos penetram, 419*t*, 421-423, 423*f*, 434*f*
como patógenos bacterianos danificam as células, 424-430
comprometidos, 403*f*, **404**
defesas
anticorpos IgA e, 423
como os patógenos penetram, 418-423, 419*t*, 423*f*, 434*f*
como os vírus evitam, 430, 432*t*
fagocitose, cápsulas bacterianas e, 421
imunidade inata e, 439-467, **442**
virulência e, **420**, 421
definitivas, **340**, 352*t*. *Ver também* Hospedeiro definitivo
interações de, doenças infecciosas emergentes e, 407
interações, e terapia do fago viral, 360, 575
intermediárias, **340**. *Ver também* Hospedeiro intermediário
virais (células de mamíferos em cultura), 250
Hospedeiros comprometidos, 403*f*, **404**
Hospitais. *Ver também* Infecções associadas a cuidados de saúde (IACS)
controle de infecções associadas a cuidados de saúde em, 405
estratégia universal de precauções para, 541
lâmpadas UV para controlar micróbios, 185
linhas de abastecimento de água, *Legionella* e, 298
reservatórios de água
K. pneumoniae e, 73*c*, 83*c*, 85*c*, 91*c*, 94*c*
Legionella e, 690
Serratia marcescens e, 300
sistemas de ventilação, infecções associadas a cuidados de saúde e, 404
técnicas de descontaminação, 194
trabalhadores, resistência a antibióticos, 572-574
tratamentos em, resultando em hospedeiros comprometidos, 404
unidades de cuidados intensivos, infecções epidêmicas associadas a cuidados de saúde e, 404-405
HPV (papilomavírus humano), 381
cânceres do colo uterino causados por , 381
vacina, 381, 494*t*
HSV-1. *Ver* Vírus do *herpes simplex*
HSV-2. *Ver* Herpes genital (vírus do *herpes simplex* tipo 2/HSV-2)
HTLV-1 e HTLV-2 (vírus da leucemia de células T humanas), 381, 383*t*
HTST (por altas temperaturas em curto tempo) pasteurização, **182**
Humira (adalimumab), 501
Humores (fluidos corporais), 469
HVP (proteína vegetal hidrolisada), *Salmonella tennes. Ver* Surto e, 295*c*

I

IACS. *Ver* Infecções associadas aos cuidados em saúde (IACS)
IACSti, cólera após o terremoto de 2010 no, 720-721*b*
IBD (doenças inflamatórias intestinais), 518-519*b*
disbiose e, 518*b*
transplantes fecais para tratar, 519*b*
Ibuprofeno, 453
para reduzir a febre, 455
ICTV (Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus), 272, 362
Identificação de microrganismos, 272-285
características metabólicas, 273, 276*f*
características morfológicas, 273
chaves dicotômicas e, 276*f*, **284**
citometria de fluxo, **279**-280, 507-509
cladogramas e, 272*f*, **284**, 285*f*
coloração diferencial, 273
composição de bases de DNA, **280**
de procariotos, 273-285
exame microscópico, 273
hibridização de ácidos nucleicos, **281**, 282*f*, 283
impressão digital de DNA, 205, **254**-256, 256*f*, **280**-281, 280*f*, 284*c*, 285*c*
laudo laboratorial (exemplo), 274*f*
métodos de identificação rápida, **276**, 277*f*
pelo *Western blotting*, **278**, 279*f*
perfis de ácidos graxos (testes FAME), **279**
por padrões nutricionais, 136-140, 138*f*
reação em cadeia da polimerase (PCR), 259*b*, 281, 369
relação da taxonomia com, 264
testes bioquímicos, 273-276, 276*f*, 277*f*
testes de aglutinação em lâmina, **277**, 278*f*
testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs), **281**, 752*b*
testes de atividade enzimática, 273, 276*f*
testes de reação metabólica, 273-274, 276, 276*f*

testes sorológicos, **277**-278, 278*f*, 279*f*
tipagem de fagos, **278**-279, 280*f*, 714
Identificação numérica, **276**, 277*f*
Idiofase, **802**
IFNs (interferons), **460**-461. *Ver também* Interferons (IFNs)
IgA proteases, **423**
IgA secretora, 473-474
IgA sérica, 473
IgA, **473**-474, 474*t*, 474*f*, 480, 676
IGAS (e*streptococos* do grupo A invasivo), 585-586
IgD, 473, 474*t*, **474**, 474*f*
ativação de células B para produzir anticorpos e, 474, 475
IgE, 473, **474**-475, 474*f*, 474*t*
reações alérgicas e, 475, 516,516*t*, 517*f*
IgG, **473**, 474*t*, 474*f*, 478, 479, 486, 486*f*, 503
materna, imunidade passiva ao feto e, 473
processo de dessensibilização e, **521**
reações do imunocomplexo e, 524
IgM, 474*t*, 474*f*, 477*c*, 478, 479, 486, 486*f*, 503, 504*f*, 505, 522
IL-1. *Ver* Interleucina 1 (IL-1)
IL-12. *Ver* Interleucina 12 (IL-12)
Iluminação de campo claro, **56**, 57*f*, 62*t*
Iluminador, do microscópio óptico composto, **53**, 53*f*
Imagens tridimensionais
microscópio AFM e, 61, 61*f*, 64*t*
microscópio confocal e, 58, 59*f*
microscópio DIC e, 56, 58*f*, 63*t*
microscópio SEM e, 60*f*, 61
Imidazóis, **564**, 564*f*, 700
Imipenem, 85*c*, 91*c*, 554*t*, 559
Imiquimod (Aldara), 566, 590, 764
para verrugas genitais, 766*b*
Impetigo bolhoso , 583
Impetigo do recém-nascido (pênfigo neonatal), **583**
Impetigo não bolhoso, 583, 583*f*
Impetigo, 310, 434, **583**, 583*f*, 586*b*
Implantes (médicos)
biofilmes e, 16, 16*f*, 527*b*
colonização bacteriana nos, 527*b*
dióxido de carbono supercrítico para descontaminação, 194
irradiação dos, 797
Implantes médicos
biofilmes e, 16, 16*f*, 527*b*
colonização bacteriana nos, 527*b*
dióxido de carbono supercrítico para descontaminação, 194
irradiação dos, 797
Impressão digital de DNA, 205, **254**-256, 256*f*, **280**-281, 280*f*, 284*c*, 285*c*
Imunidade adaptativa, 423, **440***b*, **442**, 468-491, **469**
antígenos, **471**-472, 472*f*
ativa, 486-487, 486*f*
adquirida artificialmente, 486*f*, 487
adquirida naturalmente, 486, 486*f*
celular, 468, **470**, **488***f*. *Ver também* Imunidade celular
como sistema dual, **469**-470, 488*f*
como terceira linha de defesa, 440*b*
componente da memória de, 442, 469, 485-486, 486*f*
especificidade da, 442
humoral, 468, **469**, 475-479, 488*f*. *Ver também* Imunidade humoral
não auto vs. auto e, 469, 486, 488*f*
papel da linfa na, 638-639
papel do sangue na, 637
passiva
adquirida artificialmente, 486*f*, **487**
adquirida naturalmente, **486**-487, 486*f*
resposta primária, 469, 481*c*, 484*c*, 486, 486*f*
resposta secundária, 469, **485**, 486*f*
resumo, 488*f*
tipos de, 486-488, 486*f*
tipos/funções celulares na, 440*t*
Imunidade adquirida. *Ver também* Imunidade adaptativa
ativa vs. passiva, 486-487, 486*f*
natural vs. artificial, 486, 486*f*
Imunidade ativa adquirida artificialmente, 486*f*, **487**. *Ver também* Vacinação (imunização)
passiva, 486*f*, 487
Imunidade ativa, 486-487, 486*f*
adquirida artificialmente, 486*f*, **487**
adquirida naturalmente, **486**, 486*f*
Imunidade celular, 468, **470**, 479-484, **488***f*
antígenos intracelulares, 479, 488*f*
células apresentadoras de antígenos, 480-484
células dendríticas, **480**, 480*f*
células *natural killer* (NK), **484**, 485*t*
células T, 470, 479, 480-484
células auxiliares, 440*t*, 475, 475*f*, **481**-483, 481*f*, 482*f*, 485*t*
células citotóxicas, 440*t*, **481**, 483-484, 483*f*, 539
células reguladoras, 440*t*, **483**, 485*t*
citocinas e, **470**-471
citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos, 484-**485**, 485*f*
glândula do timo congenitamente ausente e, 533
interleucina 12 ativa, 471*b*
macrófagos ativados, 482*f*, **485***t*
principais células que atuam na, 485*t*
processo de resposta, 479-484
Imunidade da população, **397**, **493**, 593, 610
ressurgência e desaparecimento da coqueluche em, 683*b*
Imunidade humoral, 468, **469**, 475-479, **488***f*. *Ver também* Anticorpos (imunoglobulinas)
células B e, 475-477, 476*f*, 477*f*
citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, 477, **478**, 478*f*
memória imune e, 486
processo de resposta, 475-477
redução por remoção do baço, 484*c*, 534
resposta primária, 486, 486*f*
resposta secundária, **485**, 486*f*
titulação de anticorpos e, **486**, 486*f*, **504**-505, 504*f*
Imunidade inata, 439-467, **440***b*, **442**, 468. *Ver também* Imunidade
Caso clínico, 442*c*, 448*c*, 452*c*, 456*c*, 461*c*, 464*c*
células *natural killer* (NK), 440*t*, 440*b*, 446*f*, **447**-448, 447*t*, 463*t*, **484**, 485*t*
fagócitos, 440*b*, 447*t*, **449**-452, 451*f*, 463*t*, 637
fatores físicos, 442-444
fatores químicos, 444-445
febre, **455**
inflamação, **452**-455, 454*f*
membranas mucosas e, 443-445
microbiota normal e, **445**
papel do sangue no, 446-448, 447*t*
papel do sistema inflamatório, 448-449, 448*f*
pele e, 442-445, 443*f*
primeira linha de defesa, 440*b*, 442-445, 463*t*
resumo, por componentes/funções, 463*t*
segunda linha de defesa, 440*b*, 446-464, 463*t*
substâncias antimicrobianas, 456-464, 463*t*
como segunda linha de defesa, 442, 456
interferons, **460**-461, 461*f*
peptídeos antimicrobianos, **462**-463, 575
proteínas de ligação do ferro, **461**-462
sistema complemento, **456**-460
tipos/funções celulares, 440*t*
visão geral, 442
Imunidade passiva
adquirida, 486*f*, **487**
gamaglobulina mais utilizada para transferência, 487
natural (no nascimento), **486**-487, 486*f*
Imunidade, **10**, **442**
adaptativa, **440***b*, **442**, 468-491, **469**. *Ver também* Imunidade adaptativa
ativa, adquirida naturalmente ou artificialmente, 486-487, 486*f*
celular, 468, **470**, 479-484, **488***f*. *Ver também* Imunidade celular
como algo que pode ser adquirido, 469
da população, disseminação da doença e, 397
descoberta de, 10
humoral, 468, **469**, 475-479, **488***f*. *Ver também* Imunidade humoral
inata, 439-467, **440***b*, **442**
adaptativa vs., **442**
mecanismos de ativação, 442
passiva, adquirida naturalmente ou artificialmente, 486-487, 486*f*
população, **397**, **493**, 593, 610
reemergência e desaparecimento da coqueluche na, 683*b*
primeira linha de defesa, 440*b*, 442-445, 463*t*
fatores físicos, 442-444, 443*f*, 444*f*, 463*t*
fatores químicos, 444-445, 463*t*
microbiota normal, **445**
pele e membranas mucosas, 442-445, 463*t*
segunda linha de defesa, 440*b*, 446-464
fagócitos, 449-**452**
febre, 455
inflamação, 452-455
substâncias antimicrobianas, 456-464
taxas de vacinação e, 397, 499*b*
terceira linha de defesa, 440*b*. *Ver também* Linfócitos
visão geral, 440-441*b*
visão geral, 442
Imunização, 469, 486*f*, **487**. *Ver também* Vacinação (imunização)
Imunizações da infância, 492, 493-494, 613, 682*b*
autismo e, 500, 683*b*
calendário recomendado para, 495*t*
Imunoblotting (*Western blotting*), **278**, 279*f*, 368, **511**
Imunodeficiência seletiva de IgA, 534*t*
Imunodeficiências adquiridas, **533**-**534**, 534*t*
Imunodeficiências congênitas, **533**, 534*t*
Imunodeficiências, **533**-544, 533*f*, 534*t*
adquiridas, **533**-**534**, 534*t*
congênitas, **533**, 534*t*
Imunoeletroforese, **504**
Imunofluorescência, **57**-58, 58*f*. *Ver também* Técnica do anticorpo fluorescente (FA)
Imunogênicos, 472. *Ver também* Antígenos
Imunoglobulina da raiva humana (RIG), **621**
Imunoglobulina para hepatite B (HBIG), 728
Imunoglobulina para tétano (TIG), 614
Imunoglobulina para vaccínia, 591
Imunoglobulinas (Ig), **472**-475. *Ver também* Anticorpos (imunoglobulinas)
classes de, 473-475, 474*t*
fixação do complemento, 474*t*
funções de, 474*t*
IgA, **473**-474, 474*t*, 474*f*, 480, 676
IgD, 473, 474*t*, **474**, 474*f*, 475
IgE, 473, **474**-475, 474*f*, 474*t*, 516, 516*t*, 517*f*
IgG, **473**, 474*t*, 474*f*, 478, 479, 486, 486*f*, 503, 521, 524
IgM, 474*t*, 474*f*, 477*c*, 478, 479, 486, 486*f*, 503, 504*f*, 505, 522
localização no corpo, 474*t*

para tratar hepatite A, 728*b*
peso molecular de, 474*t*
quadro de resumo, 474*t*
transferência placentária de, 486
Imunologia, 12-13, **12**, 492-514
aplicações práticas
ferramentas diagnósticas, 500-511
vacinas, **487**, **493**-500
diagnóstica, 500-511. *Ver também* Testes diagnósticos
futuro dos, 511
história inicial, 469, 493, 500-501
idade de ouro dos, 497
Imunossupressão, nas cirurgias de transplante, 531-532
Imunoterapia, **532**-533
Imunotoxina, **533**
Inalação de patógenos. *Ver* Microrganismos transmissíveis pelo ar
Incidências de doenças, **396**
Incineração, esterilização e, 183, 186*t*
Inclinação, definida, 158
Inclusões de células procarióticas, 76*f*, 90, **91**-92
Inclusões lipídicas, **91**
Inclusões semelhantes a magnetos (magnetossomos), **92**, 92*f*
Incubadores, de dióxido de carbono, 160
Indicadores, e esterilização, 181, 182*f*
Índice de refração, **54**-55, 56*f*
Índice terapêutico, de antibióticos e, 574
Índigo, produzido por bactérias, 3*b*
Indinavir, 542*f*, 543, 566
Indivíduos sensibilizados, 517-520
Indol, 3*b*
Indução, **214**-216, 216*f*
Indústria alimentar. *Ver* Produção de alimentos
Indústria de bebidas, *Aspergillus niger* utilizada em, 330
Indústria de mineração, microrganismos utilizados na, 239
Infarto do miocárdio
estreptoquinase para tratar, 422*b*
produtos geneticamente modificados para tratar, 252*t*
Infecção diarreica por *Cyclospora*, 343*t*, **735**, 737*b*
Infecção focal, **397**
Infecção generalizada (infecção sistêmica), **397**
Infecção local, **397**
Infecção pelo verme da Guiné (*Dracunculus medinensis*), 12*f*, 622*t*
Infecção por HIV, 535-539
ativa, 536, 536*f*, 537*f*
bancos de sangue e, 730*b*
Caso clínico, 239*c*, 245*c*, 248*c*, 250*c*, 253*c*
célula T infectada com, 441*f*
células T $CD4^+$ e, 5*f*, 430, 535*f*, 536, 536*f*, 538*f*, 542*f*
contagens de células durante os estágios de, 537-539
como doença infecciosa notificável, 410*f*
desenvolvimento de vacina e, 251, 537
distribuição dos casos, mundialmente, 541, 541*f*
ensaio APTIMA para detectar, 540
esquemas de tratamento, 542-544, 566-567
fator estimulador de colônias, 252*t*
inibidores de fusão/entrada na célula e, 542-543, 542*f*, 566-567
inibidores de integrase, 542*f*, 543, 566
inibidores de maturação e, **543**
inibidores de protease e, 542*f*,543, 566
inibidores de transcriptase reversa e, 542*f*, 543, 566
interferon alfa e, 460
interleucina 12 (IL-12) e, 471*b*
quimioterapia, 542-543, 542*f*, 565, 566-567
fases de, 537-539, 538*f*
infecção viral persistente, 383*t*
latente, 536, 536*f*, 537*f*
medicamentos antivirais para tratar, 565, 566-567
métodos diagnósticos, 540-541
não progressores a longo prazo e, 539
primeiros casos conhecidos de, 358, 535
progressão de, 507, 537-539, 538*f*
recém-nascidos filhos de mães HIV-positivas e, 539
resistência à, 539
sobrevida com, 539
sobreviventes a longo prazo, 539
teste de ELISA para detectar, **278**, 509, 540
transmissão de, 239*c*, 245*c*, 248*c*, 250*c*, 253*c*, 541
Western blotting para confirmar, **278**, 511, 540
Infecção por larva *migrans*, 350
Infecção por *Leishmania tropica* (leishmaniose cutânea), 650*b*, **667**, 667*f*
Infecção por leveduras, **330**. *Ver também* Candidíase (infecção por leveduras)
Infecção primária, **397**
Infecção secundária, **397**
dificuldade no tratamento de pacientes hospitalizados, 404
Infecção sistêmica (infecção generalizada), **397**
Infecção subclínica (infecção não aparente), **397**, 486
Infecção(s), **390**
adquirida no hospital. *Ver* Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS)
disseminação de, 398-402, 400*t*, 433
reservatórios de infecção, 398-399
transmissão, 399-402, 400*t*, 402*f*, 402*t*
doença vs., 390
focal, **397**
fúngica, 328-330, 329*t*
intoxicação vs., 426
local, **397**
no trato digestório, vs. intoxicação, **712**-713
período de incubação e, **398**, 398*f*, 419*t*, 429*c*
primária, **397**
resistente a medicamentos, 11
secundária, **397**
sistêmica (generalizada), **397**
subclínica (não aparente), **397**, 486
teoria dos germes das doenças e, 9-10
transmissível pela água, 781
Infecções adquiridas em hospitais. *Ver* Infecções associadas aos cuidados de saúde (HAI)
Infecções adquiridas na comunidade, 593-594, 595*c*, 597*c*
Infecções adquiridas no hospital. *Ver* Infecções associadas a cuidados de saúde (IACS)
Infecções associadas a alimentos, tipagem de fagos para rastrear, 279
Infecções associadas aos cuidados em saúde (IACS), 389, **402**-405, 411*b*
Acinetobacter baumanii e, 298, 403*t*
antes da cirurgia asséptica, 176
bacteremia, 404*t*, 405, 411*b*
biofilmes e, 16, 16*f*, 157
cadeia de transmissão e, 403*f*, 404-405
causas de, 403-404, 403*f*
Clostridium difficile e, 18, 389
custo de, 572-574
diarreia e, 403*t*, 403*c*, 405*c*, 407*c*, 412*c*
Enterobacter e, 300, 311, 640
enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e, 406*t*, **559**, 640
escolas e, 178*c*, 192*c*, 194*c*, 195*c*
estafilococos e, 403, 403*t*, 411*b*
Staphylococcus aureus, 17, 309-310
febre puerperal de meados de 1800, 9, 408
gênero/spp. de *Enterococcus* e, 311, 403*t*, 640
hospedeiros comprometidos e, 403*f*, **404**
hospitais e, 402-405, 403*f*
infecção após injeção de anestesia, 193*b*
infecções secundárias e, 404
Klebsiella pneumoniae e, 73*c*, 83*c*, 85*c*, 91*c*, 94*c*, 403*t*
medidas de controle para evitar, 176, 405
micróbios envolvidos em, 402-404, 403*t*
micróbios gram-negativos e, 403-404, 403*t*
micróbios gram-positivos e, 403, 640
patógenos oportunistas e, 403, 403*t*
patógenos resistentes a antibióticos e, 403-404, 571
primaxina ativa contra, 559
principais locais do corpo afetados por, 404, 404*t*
Pseudomonas aeruginosa e, 403-404, 403*t*
pseudomonas responsáveis por um em dez, 298
respostas do sistema imune a, 404
riscos de procedimentos/dispositivos invasivos, 16, 16*f*, 404
sepse como, 640, 643*b*
Serratia marcescens e, 300
surto de norovírus e, 178*c*, 192*c*, 194*c*, 195*c*
taxas de, 402, 403*t*, 404*t*
transmissão de doenças em, 403*t*, 403*f*, 404-405, 404*t*
Infecções caseiras convalescentes. *Ver* infecções associadas a cuidados médicos (IACS)
infecções cutâneas estafilocócicas, 2*c*, 15*c*, 17*c*, 18*c*, 19*c*, 581-584
Infecções da corrente sanguínea
infecções associadas aos cuidados de saúde, 403*t*, 404*t*
P. fluorescens (Caso clínico), 150*c*, 162*c*, 170*c*, 172*c*
Infecções de cuidados de saúde domiciliares. *Ver* Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS)
Infecções de mordidas humanas, 647
Infecções do trato urinário (ITUs), 72, 390*c*, 749
associado aos cuidados de saúde, 403*t*, 404*t*, 749
como doença infecciosa emergente, 406*t*
E. coli como causa de, 299
endotoxina como causa de, 429*t*
Enterobacter e, 300
Enterococcus faecalis e, 311
Enterococcus faecium e, 311
enterococos resistentes à vancomicina e, 406*t*
fármacos à base de sulfa para tratar, 563
fluorquinolonas para tratar, 562
Proteus como causa de, 300
Pseudomonas e, 297
teste caseiro para, 752*b*, 752*f*
tratamento mais rápido e, 753*b*
tetraciclinas para tratar, 561
Trichomonas vaginalis como causa de, 338, 339*f*
Infecções estreptocócicas da pele, 395, 584-586, 585*f*
amigdalite estretocócica, 161, **678**, 678*f*, 681*b*
sulfas eficazes contra durante a Segunda Guerra Mundial, 549

Infecções fúngicas (micoses), 320, **328**-330, 329*t*, **595**-597
Caso clínico, 321*c*, 328*c*, 330*c*, 331*c*
cutâneas, 329*t*, **329**, 564, 595-596, 596*f*
emergentes (*Cryptococcus gattii*), 331*c*
oportunistas, **329**-330
sistêmicas, **328**-329
subcutâneas, **329**, 595
superficiais, **329**
taxas crescentes de, 12
Infecções genitais
Chlamydia trachomatis e, 410*f*
Trichomonas vaginalis e, 338, 339*f*
Infecções gram-negativas resistentes ao imipenem, 91*c*
Infecções latentes (virais), **382**, 383*t*, 383*f*
exemplos, 383*t*
infecção pelo HIV, 383*t*, 536, 537*f*, 538*f*, 542, 543
provírus e, 378, 379*f*, 536, 537*f*, 538*f*
Infecções MRSA adquiridas na comunidade, 19*c*, 571
Infecções não aparentes (infecções subclínicas), **397**, 486
Infecções por CA-MRSA (MRSA associada à comunidade), 19*c*, 571
Infecções por mordidas de animais
cachorro, 301, 624*f*, 646, 649*b*
gato, 301, 646, 647, 649*b*
morcego, 620, 621, 624, 624*b*, 624*f*, 625*b*, 662*b*
rato, 647, 649*b*. *Ver também* Roedores
Infecções por parasitos
ataque ao sistema imune, 475, 483, 485*f*
aumento de eosinófilos durante, 447
aumento de IgE durante, 475
como as 20 principais causas de morte, 319
da pele, 597-599, 598*f*
Infecções por pseudomonas, 586-589. *Ver também Pseudomonas aeruginosa*
Infecções pós-operatórias, sítios principais de, 404*t*
Infecções respiratórias, *Serratia* e, 300
Infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), 306, **751**
Aids. *Ver* Aids
bacteriana, 751-762, 764*b*, 766*b*
cancroide (cancro mole), 301, 410*f*, **761**, 766*b*
clamídias, 306, 418, 419*t*, 560-561, 751, 752-753*b*, 755-757, 766*b*. Ver também Gênero/spp de *Chlamydia; Chlamydia trachomatis*
diagnóstico, *kits* de testes caseiros para, 752-753*b*
doença inflamatória pélvica, **757**, 757*f*, 766*b*
epidêmica, 18-19
gonorreia, 296, 751-755, 766*b*. *Ver* também gonorreia
herpes genital, 396, 565, 566*f*, 593, **762**-763, 762*f*, 766*b*
infecção por HIV. *Ver* HIV, infecção
linfogranuloma venéreo, 306, 452, **760**-761, 766*b*
portas de entrada, 418, 419*t*
portas de saída, 434
sífilis, 19, 307, **757**-760, 758*f*, 759*f*, 766*b*. *Ver também* Sífilis
tricomoníase, 752*b*, 764*b*, **765**-767, 765*f*
uretrite, não gonocócica, 306, 419*t*, 452, **755**-757, 766*b*
vaginite, 312, 343*t*, **761**, 761*f*, 764*b*. *Ver também* Vaginite
vaginose, bacteriana, **761**-762, 761*f*, 764*b*
verrugas genitais, 365*t*, 376, 418, 566, **763**-764, 763*f*, 766*b*
Infecções vaginais por leveduras, miconazol para tratar, 564, 564*f*
Infecções vaginais. *Ver* Vaginite
Infecções virais
contagem de leucócitos e, 441*b*
crônicas, **382**, 383*t*, 383*f*
latente, **382**, 383*t*, 383*f*
persistente, **382**, 383*t*, 383*f*
resistência a, modificada em plantas cultivadas, 257-258
silenciamento gênico e, 251
sítios de ligação e desenvolvimento de fármacos, 373
Infecções virais crônicas, **382**, 383*t*, 383*f*
Infecções virais persistentes (crônicas), **382**, 383*t*, 383*f*
Infertilidade
a partir de doença inflamatória pélvica, 757, 766*b*
infecção por clamídia e, 756
Inflamação aguda, 453
Inflamação, 439, **452**-455, 454*f*, 463*t*
aguda/crônica, 453
anticorpos monoclonais para tratar, **501**
ativação do complemento e, **456**, 457, 457*f*, 458, 459*f*, 460*f*, 478*f*, 479
como segunda linha de defesa, 452-455
estágios da, 453-455, 454*f*
funções da, 453
migração de fagócitos/fagocitose em, 454-455, 454*f*
sinais/sintomas, 453
tecido de cicatriz e, 455
Inflamação/resposta inflamatória crônica, 453
Infliximabe (Remicade), 501
Influenza aviária (H7N9), 16, 281
Influenza aviária A (H5N1) ou gripe aviária, **16**, 364*b*, 696, 696*t*
casos humanos recentes, por subtipo/localização, 364*t*
doenças infecciosas emergentes e, 16-17, 406, 406*t*
recombinação genética e, 406, 696
vacinas e, 364*b*
Influenzavirus, 19, 695-696, 696*t*, 696*f*, 702*b*
A2, 361*f*
espículas de hemaglutininas (HA), 695-696, 696*f*
espículas de neuraminidase (NA), 695-696, 696*f*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
shifts antigênicos e, 364*b*
variações antigênicas e, **423**
Informação genética
de vírus, classificação e, 382*c*
fluxo de, de uma geração para a próxima, 205, 206*f*
localização na célula bacteriana, 76*f*, 90
tradução de, 210-211, 212
transcrição de, **209**, 210*f*, 211-212
INH (isoniazida), 17, 552*t*, 554*t*, **559**, 562, 687
Inibição alostérica, **116**, 116*f*
Inibição da síntese de metabólitos por antimicrobianos, 551*f*, 553, 555*t*, 563
Inibição de contato, **431**
Inibição de enzimas, 115-117, 116*f*
Inibição de produto final (inibição por retroalimentação), **116**-117, 116*f*, 214*f*-218*f*
Inibição por corantes básicos, por bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
Inibição por retroalimentação (inibição do produto final), **116**-117, 116*f*
na regulação da expressão gênica, 214-218
na regulação da produção de aminoácidos, 117
Inibidores competitivos de enzimas, **115**-116, 116*f*
da síntese de metabólitos essenciais, 551*f*, 553, 555*t*, 563, 563*f*
Inibidores da entrada celular, 542*f*, 543, 565, 566
Inibidores da integração do genoma, 565
Inibidores da síntese de ácido nucleicos, 556*t*, 565
Inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (NRTIs), 543
Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos (NNRTIs), 543
Inibidores de desenvelopamento, 565
Inibidores de entrada, 542*f*, 543, 565, 566
Inibidores de fusão, 565, 566-567
para tratar infecção por HIV, 542-543, 542*f*, 566-567
Inibidores de integrase, 542*f*, 543, 566
para tratar infecção por HIV, 542*f*, 543, 566
Inibidores de protease, 542*f*, 543, **565**, 566
Inibidores de saída, 565-566
Inibidores enzimáticos alostéricos, 116, 116*f*
inibição por retroalimentação (produto final) e, 116-117, 116*f*
Inibidores enzimáticos não competitivos, **116**, 116*f*
Inibidores não nucleosídicos, **566**
Iniciativa de Sarampo, 499*b*
Inoculação acidental, 395
Inoculação de ovos embrionários com vírus animais, 367, 367*f*, 496*f*, 497
Inóculo, **157**
Insecta (classe), 351, 353*t*
Inseticidas
controle de mosquito com uso de, 659*b*
formigas de fogo e, 337
reações alérgicas à toxina de *Bacillus thuringiensis* (BT), 260
tratamentos para piolho, 598
Insetos
como artrópodes, 320*f*
como eucariotos, 6
como vetores, 353*t*
doenças transmissíveis por, 353*t*, 434
em gêneros alimentícios, doses de radiação necessárias para destruir, 797*t*
exoesqueleto de quitina dos, 96
hematófagos, 215*b*, 338, 664*c*
influência evolutiva de bactérias *Wolbachia*, 297*b*
irradiação de, 797
plantas resistentes a, engenharia genética, 14
relações simbióticas, 94*b*
toxina de *Bacillus thuringiensis* e, 309, 309*f*
vírus de plantas que podem se multiplicar no interior, 384
Wolbachia como simbionte de, 295, 297*b*
Insônia familiar fatal, 383
Insônia, familiar fatal, 383
Instituições de saúde, infecções. *Ver* infecções associadas a cuidados de saúde (IACS)
Instrumentos cirúrgicos
contaminação com príons, enzimas proteases para inativar, 195
endotoxinas e, 429*c*, 433*c*, 435*c*
Instrumentos cirúrgicos artroscópicos, esterilizando, 193
Instrumentos cirúrgicos laparoscópicos, esterilização, 193
Instrumentos, cirúrgicos. *Ver* Instrumentos cirúrgicos
Insuficiência cardíaca congestiva, causada pela doença do verme do coração, 351
Insulina (humana), 251
bactéria *E. coli* utilizada para produzir, 252*t*
biotecnologia e produção de, 202*b*
enzimas microbianas utilizadas para produção, 2
fermentação industrial para produzir, 802

genes quimicamente sintetizados e, 248
modificado geneticamente, 251, 252*t*
tecnologia do rDNA produção de, 251
Insulina humana. *Ver* Insulina (humana)
Intensificar imunizações, 407, 495, 495*t*, 496, 614
para lutar contra a reemergência da coqueluche, 683*b*
Interações célula a célula
papel do glicocálice nas, 97
proteínas envolvidas nas, 85
Interações vírus-hospedeiro, pesquisa com terapias com fagos e, 361, 575
Interferon alfa, 252*t*, **460**, 461*f*, 556*t*
como medicamento antiviral, 556*t*
para tratar a hepatite B, 728*b*
para tratar a hepatite viral, 566
Interferon beta (IFN-β), 252*t*, **460**-461, 461*f*
para tratar esclerose múltipla (Betaferon), 460-461
para tratar osteoporose (Actimmune), 461
Interferon gama, 252*t*, **460**
E. coli geneticamente modificada para produzir, 249, 250*f*
Interferons (IFNs), 12-13, **431**, **460**-461, 461*f*, 463*t*, **471**, 566
alfa. *Ver* Interferon alfa
beta. *Ver* interferon beta (IFN-β)
como agentes potenciais contra o câncer, 460
como citocinas, 460, 471
como medicamentos antivirais, 460-461, 461*f*, 556*t*, 566
como produtos de rDNA, 252*t*, 460
como segunda linha de defesas do hospedeiro, 463*t*
descoberta dos, 12
efeitos colaterais do, 460
gama, 249, 250*f*, 252*t*, **460**
genes sintetizados quimicamente e produção de, 248
mRNA do interferon (IFN-mRNA), 461*f*
sensibilidade viral a, 359*t*
tipos humanos de, 460
toxicidade e, 460
Interferons recombinantes (IFNrs), 460
Interleucina 1 (IL-1), 428, 428*f*
febre e, 455
Interleucina 12 (IL-12), 431, 471*b*
como terapia de "bala mágica" promissora, 471*b*
doença de Crohn e excesso de, 471*b*, 518*b*
HIV e, 471*b*
resposta humoral e, 471*b*
sucesso no tratamento da psoríase e, 471*b*
vírus do sarampo e, 471*b*
Interleucinas, **470**, 471*b*
modificadas geneticamente, 252*t*
Intestino delgado, 448*f*
enzimas, maioria dos micróbios destruídos por, 418
helmintos parasitos e, 352*t*
Intestino grosso, 448*f*
antagonismo microbiano em, 391-392
helmintos parasitos e, 352*t*
microbiota normal do, 392*t*
Intestinos, microbiota normal dos, 299-301, 306, 392*t*, 709
Intolerâncias alimentares, 521
Intoxicação, **425**
botulismo como um caso especial de, 713
estafilocócica, 713-714, 713*f*
infecção vs., 320*f*, 426, **712**-713
no trato digestório, **712**-713
Íntrons, 207*t*, **211**, 214*f*, **247**, 247*f*, 253
viroides e, 384
Invasinas, **423**, 434*f*
Iodeto de potássio, tratamento de esporotricose com, 596
Iodo (I)
como desinfetante, 188, 195*t*, 196*t*
como mordant (substância corrosiva), 65*f*, 83
glicogênio/grânulos de amido e, 91
no mecanismo de coloração de Gram, 83
no tratamento da água, 188, 196*t*
número atômico/peso atômico, 26*t*
tintura de, 188, 191*f*, 196*t*
Iodo, **785**
ativado, 786
classes de, 788
Iodóforos, **188**, 196*t*
Iodopovidona, 188, 599*b*
Iodoquinol (di-iodo-hidroxiquina), 556*t*, 567
Iogurte
fermentação e, 132*t*
micróbios utilizados na fabricação, 799
tempo/temperatura de pasteurização e, 182
Íon amônio, 131, 774
em quats, 191, 191*f*
Íon cálcio, microscopia confocal para observar distribuições/concentração de, 59
Íon cloreto (Cl^-), no sal de cozinha, dissolvido na água, 32*f*
Íon hidróxido, 32, 33*f*, 35
Íon sulfato (SO_4^{22}), 126, 154
Ionização (dissociação), **32**, 32*f*, 33*f*
Íons carbonados, 773
Íons de hidrogênio, equilíbrio ácido-base e, 33-34, 33*f*
Íons de metais pesados, desnaturação de enzimas por, 114
Íons metálicos, como cofatores, 113*f*
Íons, **27**, 28*f*
IPV (vacinas contra pólio inativadas), 619, 620
Irradiação cobalto-60, 797-798
Irradiação de gêneros alimentícios, 797-798
doses necessárias para matar vários microrganismos, 797*t*
feixes de elétrons acelerados utilizados na, 798, 798*f*
processados por raios gama, 797, 798, 798*f*
Isobutanol, 807
Isobutiraldeído, 807
Isocitrato liase, 113*t*
Isoenxertos, **530**
Isoleucina (Ile)
E. coli e síntese de, 117
fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
Isômeros, **36**
de aminoácidos, 40, 40*f*
Isoniazida (INH), 17, 552*t*, 554*t*, **559**, 562, 687
Isoprenoides, como produtos modificados geneticamente, 250
Isopropanol (álcool isopropílico), 34
como desinfetante, 189-190, 196*t*
Isospora belli, associada à Aids, 540*t*
Isotiocianato de fluoresceína (FITC), 57, 507
Isótopos, **25**
Isotretinoína (Accutane), 444, 590
Isquemia, **646**
ISTs. *Ver* Infecções sexualmente transmissíveis (ISTs)
Itraconazol, 564, 596, 699,700, 701
Ivermectina, 557*t*, 567
aplicações veterinárias, 567
no tratamento de piolho, 598
produzida por *Streptomyces avermectinius*, 567
Iwanowski, Dimitri, 13, 358
Ixodes pacificus (carrapato), vetor da doença de Lyme na costa do Pacífico, 351*f*, 652
Ixodes scapularis
como vetor para *Babesia microti*, 340, 353*t*
como vetor para doença de Lyme, 652, 652*f*

J

Jacob, François, 13, 214
Janssen, Zaccharias, 52
Jarros de velas, 160
Jeans ("lavado com pedra"), micróbios e, 3*b*
Jeans azul denim, produzido por micróbios, 3*b*
Jeans denim "lavado com pedra" (Aplicações da microbiologia), 3*b*, 37
Jeans, produzido por micróbios, 3*b*
Jenner, Edward, vacina para varíola e, 10, 493

K

Karenia brevis, 335
Kefir (bebida de leite fermentado), 799
Kelp (algas marrons), 333*t*, 334
Ketek (telitromicina), 555*t*, 561
Kitasato, Shibasaburo, 9*f*
kits caseiros, STI, 752-753*b*
Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenemas, 201
Klebsiella pneumoniae, 275*b*, 300
cápsula de, 421
coloração para identificar, 67*f*
Caso clínico, 73*c*, 83*c*, 85*c*, 91*c*, 94*c*
endotoxina lipídeo A e, 85*c*
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 73*c*, 83*c*, 85*c*, 91*c*, 94*c*, 403*t*
resistente ao carbapenem, 201
virulência e, 421
Km (quilômetro), sistema métrico/equivalente nos Estados Unidos, 52*t*
Koch, Robert, 7, 9-10, 9*f*, 394-395, 395*f*, 500-501, 644
Koji, **804**
Komagataelia pastoris (levedura), superóxido dismutase geneticamente modificada produzida por, 252*t*
Kumiss (bebida de leite fermentado), 799
Kuru, 383, **631**, 632*b*

L

LAB (bactérias do ácido láctico), 128-129, 310, 445
fabricação do vinho, 800
Laboratórios BSL-1 a BSL-3 (níveis de biossegurança 1 a 3), 160
Laboratórios BSL-4 (nível de biossegurança 4), 160, 161*f*
Laboratórios de biossegurança nível 4 (BSL-4), 160, 161*f*
Laboratórios de risco, 160, 161*f*
Laboratórios nível 4, 160, 161*f*
Lac óperon, 216, 216*f*, 217*f*, 372
Lac permease, 214-215
Lacks, Henrietta, linhagem germinativa HeLa de, 368
β-lactamases (penicilinases), 557, 558, 558*f*
inativação de antibióticos e, 17*c*, 557, 558, 558*f*
Lactato desidrogenase, 113, 113*t*
Lactentes
nascidos de mães HIV-positivas, 539
oftalmia neonatal em, 190, 196*t*, 418, 599*b*, **602**, **754**
Lactobacillales, 310-311
Lactobacillus acidophilus, 445
Lactobacillus delbrueckii bulgaricus, usado para fazer iogurte, 799
Lactobacillus delbrueckii, 132*t*
Lactobacillus plantarum, chucrute e, 132*t*
Lactobacilos, usados em alimentos ácidos fermentados, 156
Lactoferrina, 157, 424, **461**, 715
Lactose (açúcar do leite), 36
fermentação por bactérias entéricas e, 276*f*
gene *lacZ*, 216*f*, 243*f*
genes estruturais do *lac*, 216
intolerância e, 521

lac óperon e, 216, 372
metabolismo em *E. coli*, 214, 216*f*, 217*f*
repressor *lac*, 372
Lagartos, 300
Lagoas (lagoas de oxidação), no tratamento do esgoto, 789
Lagoas de estabilização, no tratamento de esgoto, 789
Lagoas de evaporação solar, halófilos extremos (arqueias) encontrados em, 314
Lagoas de oxidação, no tratamento do esgoto, **789**
Lagostim, trematódeos pulmonares e, 345, 346, 346*f*, 352*t*
Lágrima
anticorpos IgA na, 473
como mecanismos de proteção, 443-444, 443*f*, 463*t*
lisozima na, 83, 445
Laminaria japonica, 334
Lâminas de algas, **332**, 333*f*
l-aminoácidos, 40, 40*f*, 81
Lamivudina, 556*t*, 565, 729
Lâmpadas germicidas (UV), 185, 186*t*
Lancefield, Rebecca C., 12, 12*f*, 277
Landsteiner, Karl, 522
Lariam (mefloquina), 552*t*, 567, 666
Laringite, **677**
Larvicidas, controle de mosquitos com, 659*b*
Latência, 387*t*
viral, 371, 372, 382, 383*t*, 383*f*
Laudo de laboratório (exemplo), 274*f*
Lavar as mãos
como medida de controle de infecções mais importante, 405
técnica eficiente para, 191
LCS. *Ver* Líquido cerebrospinal (LCS)
Lecitina de ligação à manose (MBL), 453, **457**, 457*f*
Lecitinas, **457**, 457*f*
lecitina ligadora de manose (MBL), **457**, 457*f*
ligação das, 339
Lederberg, Joshua, 13
Legionella pneumophila
doença dos legionários causada por, 298, 394, 690, 694*b*
síntese de fosfoproteínas por bactérias e, 45
Legionellales, **298**
Legionelose (doença dos legionários), 298, 394, **690**-691, 691*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
eritromicina eficiente contra, 561
surto (estudo de caso), 694*b*
Legumes, nódulos da raiz em, 776, 777*f*
Leishmania (protozoário), 319, 343*t*, 667
capacidade de sobreviver em fagócitos, 452
Leishmania braziliensi, 650*b*, 667
Leishmania donovani, leishmaniose visceral causada por, 650*b*, 667
Leishmania major, 667
Leishmaniose americana, 667
Leishmaniose cutânea, 650*b*, **667**, 667*f*
Leishmaniose mucocutânea, 650*b*, 667-668
Leishmaniose visceral, 650*b*, 667
Leishmaniose, 343*t*, 452, 650*b*, **667**-668, 667*f*
americana, 667
cutânea, 650*b*, **667**, 667*f*
estratégias de tratamento, 622*t*
mucocutânea, 650*b*, 667-668
visceral (calazar), 650*b*, 667
Leite
alergias alimentares e, 521
contagem do número de bactérias no, 169
contaminado, *Coxiella burnetii* e, 298
diluição seriada de, 168
fermentação e, 132*t*
Listeria no, citometria de fluxo para detecção, 280
materno, anticorpos IgA no, 473
pasteurização e, 8, 182, 186*t*
vacas leiteiras, hormônio de crescimento bovino e, 258, 258*t*
Leite evaporado, 334
Leite materno
anticorpos IgA no, 473
via da transmissão da hepatite B, 727
Leitos para pacientes com cólera, 721*b*
Lentes de contato
biofilmes colonizando, 421
ceratite fúngica e, 600-601*b*, 600*f*
conjuntivite e, 602
peróxido de hidrogênio como desinfetante, 194, 602
Lentes de microscópios
eletromagnéticas, 59, 60*f*
iniciais, 6, 7*f*, 52-53
luz, 53, 53*f*, 56*f*, 57*f*
no microscópio eletrônico, 59, 60*f*
Lentes eletromagnéticas, usadas em microscópios eletrônicos, 59, 60*f*
Lentes objetivas de microscópios, **53**, 53*f*, 57*f*
Lentes objetivas de óleo de imersão, 53, 55, 56*f*
Lentes oculares (ocular) de microscópios, **53**, 53*f*, 57*f*
Lentivirus HIV, 366*t*
brotamento do, 380*f*
como retrovírus, 366*t*, 378
Leptospira interrogans, 746, 746*f*, 749, 750*b*, 755*c*, 762*c*
Leptospirose, 307, 400*t*, 746, 749-751, 750*b*
Caso clínico, 747*c*, 751*c*, 755*c*, 762*c*
na forma de síndrome hemorrágica pulmonar, 750
reservatórios de infecção para, 400*t*
transmissão devido à, 400*t*
transmissão pela água e, 400*t*, **400**
Lesões, pele, 581, 582*f*
Leucemia de células capilares, interferon alfa para tratar, 460
Leucemia, 366*t*, 381
célula pilosa, 460
como infecção viral latente, 383*t*
de galinhas, 380
felina, 381
leucograma e, 441*b*
pacientes, mucormicose e, 330
terapia LCS geneticamente modificada para, 252*t*
transplantes de medula óssea e, 531
vírus das células T humanas (HTLV-1, HTLV-2) e, 381, 383*t*
Leucina (Leu), fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
Leucocidina, **427**, 452
Leucócito esterase, 749
Leucócitos (células brancas do sangue), **446**, 447*t*, 452*c*
agranulócitos, 440*t*, 446*f*, 447*t*, **447**
basófilos, 440*t*, 441*b*, 446*f*, 447*t*, **447**, 453, 475, **516**-517, 516*f*
eosinófilos, 440*f*, 441*f*, 446*f*, 447*t*, **447**, 483, 485*f*, 517*f*
granulócitos, 440*b*, **446**, 447*t*, 453, 454
leucograma, 441*b*
diferencial, **448**
polimórficos, 446
reduções/aumentos em, 448
Leucócitos polimorfonucleares (PMNs/polimorfos), 446
Leucócitos, **446**, 447*t*. *Ver também* leucócitos
Leucocitose, 439, 448, 452*c*
Leuconostoc mesenteroides
receita de meios de cultura, 158, 158*t*
via da pentose-fosfato e, 121
Leucopenia, 448
Leucoplaquia pilosa, em pacientes com Aids, 540*t*
Leucoplaquia, oral, na infecção pelo HIV, 539, 540*t*
Leucotoxinas, 426
Leucotrienos, **453**, 454*f*, **517**
Levantamento Geológico dos Estados Unidos, pesquisa, nanotecnologia e, 256
Levedura de padaria. *Ver* *Saccharomyces cerevisiae* (levedura de padaria)
Leveduras de fissão, **323**
Leveduras de topo, 800
Leveduras do fundo, 800
Leveduras que sofrem brotamento, **322**, 323*f*
Leveduras, 2, 4, 270, 322, 323*f*
botão, 800
broto, **322**, 323*f*
como carro-chefe da biotecnologia, 250
como eucariotos, 5, 72, 320*f*
fermentação e, 8. *Ver também* Fermentação
fissão, **323**
modificado geneticamente para produzir vacinas, 239, 251
parede celular de, 96
pH e crescimento de, 152
pressões osmóticas elevadas e crescimento de, 184
produção de peroxidase e, 3*b*
reprodução de, 293, 322-323, 323*f*
testes rápidos de identificação para, 276
topo, 800
viva, há milhões de anos, 268
LGV (linfogranuloma venéreo), 306, 452, **760**-761, 766*b*
LiceMD (terapia para piolhos), 598
Lidocaína, 193*b*
Ligação de alta energia, 117, 118
Ligação de éster, 37*f*, 38
Ligação de pareamento, 229*f*
Ligação β-1,4, 81*f*
Ligações covalentes, **27**-28, 29*f*, 30
Ligações de hidrogênio, **28**-29, 29*f*, 30*b*, 43*f*, 44*f*
Ligações dissulfeto, 43, 43*f*
agentes antimicrobianos e, 179
de anticorpos, 472, 473*f*
Ligações instáveis, 117
Ligações iônicas, 27, 28*f*, 30n.1
Ligações peptídicas cruzadas, 81, 82*f*, 85
Ligações peptídicas, 40-42, **42**, 42*f*, 43*f*, 211, 212*f*-213*f*
Ligações químicas, **27**-30
covalentes, **27**-28, 29*f*
de alta energia, 117, 118
instáveis, 117
iônicas, **27**, 28*f*
Ligações, químicas. *Ver* Ligações químicas
Ligantes (adesinas), **420**, 420*f*
na endocitose mediada por receptores, 97
Ligase (DNA), 113*t*, 207*t*
Lignina, 807
Limo
Beggiotoa alba e, 296
biofilmes e, 16, 16*f*, 54*b*, 156-157, 157*f*
Zoogloea e, 296
Límulos da costa do Atlântico, 429
Limulus polyphemus (límulo), testagem de endotoxina e, 429
Lindano, 598
Linezolida (Zyvox), 555*t*, 562
Linfa, 448, 448*f*, 449*f*, 638, 639*f*
Linfadenopatia, 537
Linfangite, **640**, 640*f*
Linfócitos B. *Ver* Células B
Linfócitos T . *Ver* células T
Linfócitos T citotóxicos (CTL), 440*t*, **481**, 483, 483*f*, 485*t*, 488*f*, 532, 532*f*, 539, 544
Linfócitos, **447**-448, 447*t*
B. Ver Células B
células *natural killer* (NK) e, **447**-448, 447*t*, 463*t*, **484**, 485*t*
como terceira linha de defesa, 440*b*
em leucogramas, 441*b*
funções das, 469, 470
interferon gama produzido por, 460
T. Ver Células T
Linfocriptovirus. *Ver* Vírus de Epstein-Barr (vírus EB /HHV-4/ *Linfocriptovírus*
Linfogranuloma venéreo (LGV), 306, 452, **760**-761, 766*b*

Linfoma
de Burkitt, 365*t*, 381, 643*b*, **655**-656, 656*f*
de Hodgkin, 528*t*, 533-534, **657**
humano, 381
leucograma e, 441*b*
Linfoma de Burkitt, 365*t*, 381, 643*b*, **655**-656, 656*f*
Linfoma de Hodgkin (doença de Hodgkin), **657**
Adcetris para tratar, 533
imunodeficiência adquirida, 533-534
tipagem HLA para determinar a suscetibilidade, 528*t*
vírus de Epstein-Barr e, 657
língua, 676*f*
microbiota normal da, 15*f*
Linha de células HeLa, 368
Linhagens celulares (virais), 368, 368*f*
Linhagens celulares diploides, 368
Linhagens celulares imortais, 368
Linhas de célula primárias, **368**
Linnaeus, Carolus, 2, 265, 270
Liofilização (dessecação por congelamento), **163**, 186*t*
dessecação e, 184
Lipase, 113*t*
no catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*
Lipídeo A, **81**, 82*f*, **428**, 463
peptídeos microbianos (AMPs) e, 463
Lipídeos cerosos, **421**. *Ver também* Ácido micólico (lipídeo ceroso)
Lipídeos complexos, 38*f*, 39*f*
Lipídeos simples, 37-39, 37*f*
Lipídeos, 37-39, 37*f*, 38*f*
catabolismo de, 131, 133*f*, 134*f*
coenzimas e, 114*t*
complexos, 38*f*, 39*f*
em bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
em lipoproteínas, 43
fosfolipídeos, 38*f*, 39
gorduras (triglicerídeos), 37-39, 37*f*
simples, 37-39, 37*f*
síntese de, 141, 141*f*
Lipopeptídeos, 555*t*, **562**
Lipopolissacarídeos (LPS), **81**, 82*f*
coloração de Gram e, 66
em bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
endotoxinas como, 428
evasão do sistema complemento e, 459
imunidade e, 442
toxicidade seletiva de antibióticos e, 550
Lipoproteínas, 43
como adesinas (ligantes), 420
em bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
Lipossomos, 564
Liquefação, patogênese da tuberculose e, 686*f*
Liquens em forma de crosta, 331, 332*f*
Liquens folhosos, 331, 332*f*
Liquens frutificantes, 331, 332*f*
Liquens, 331-332, 332*f*, **776**
como alimento principal para herbívoros da tundra, 332
testadores da qualidade do ar, 331
Líquido cerebrospinal (LCS), 607, **608**, 609*f*, 613*c*, 614*c*
baixos níveis de células de defesa e, 608
punção lombar e, 611, 612*f*, 613*c*
Líquido crevicular, 710
Líquido intersticial, 448-449, 449*f*, 638, 639*f*
líquidos teciduais, lisozima no, 445
Lise osmótica, **85**, 89, 89*f*
Lise, **81**, 89, 369, 370*f*, **371**
osmótica, **85**, 89, 89*f*
Lisina (lys)
dermatite por contato alérgico e, 525
fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
produção comercial de, 803
Lisogenia, **371**-372, 371*f*
conversão de fagos e, **372**, 430
patogenicidade e, 430
profagos, **371**, 371*f*, 430
transdução especializada e, 372, 372*f*
L-isômeros, 40, **804**
Lisossomos, 95*f*, **100**
na fagocitose, 450, 451*f*
produtos de oxigênio tóxico produzidos por, 450
Lisozima do fago, **369**, 371
Lisozimas, 83-84, 84*t*, **444**-445, 709, 715
bactérias gram-positivas e, 83-84, 84*t*
dano a parede celular causado por, 83-84, 84*t*, 88-89, 444-445
fago, **369**, 371
funções de imunidade das, 444-445, 463*t*
na fagocitose, 450
na perspiração, 444-445, 580
nas lágrimas, 83, 445
Lissavírus do morcego australiano (ABLV), 624
Lissavírus do morcego europeu (EBLV), 624
Lissavirus, 366*t*, 378, 620, 624, 632*b*. *Ver também* Raiva; Vírus da raiva
reservatórios/método de transmissão, 400*t*
Listas Aprovadas de Nomes Bacterianos, 273
Lister, Joseph Jackson, microscópio composto e, 52-53
Lister, Joseph, 9, 9*f*, 176, 188, 402
Listeria monocytogenes, 311, 611-613, 612*f*, 615*b*
complexos de ataque de membrana produzidos por, 452
crescimento nas temperaturas da geladeira, 311, 612-613
meningite causada por, 611-613, 612*f*, 615*b*
perigos da gestação e, 311, 612
produção de adesina em, 421
sepse causada por, 612
sobrevida em fagócitos, 452, 612
Listeriose, 183, 452, 611-613, **612**, 612*f*, 615*b*, 794
como doença infecciosa notificável, 410*f*
como infecção alimentar, 612-613, 615*b*
disseminação célula a célula, 612, 612*f*
Litotróficos (autótrofos), **136**
LLM (lecitina de ligação à manose), 453, **457**, 457*f*
Locais de reconhecimento, 242*f*
na transposição, 233
Lodo primário, 785
Lontras marinhas da Califórnia, mortes por toxoplasmose, 275*b*, 664
Lontras marinhas, mortes por toxoplasmose, 275*b*, 664
Louie, Thomas, 519*b*, 519*f*
LPS. *Ver* Lipopolissacarídeos (LPS)
LSD (ácido lisérgico de dietilamida), 432
Luciferase, 783*b*
bioluminescência e, 54*b*, **781**
Lulas vermes, anisaquinas e, 351, 352*t*
Lúpus eritematoso sistêmico, 462*b*, **527**
Lúpus, leucograma e, 441*b*
Luvas cirúrgicas, alergia a látex e, 526, 526*f*
Luvas de nitrilo, 526
Luz (visível)
como fonte de energia, 118-119, 133-135, 136*f*, 138*f*. *Ver também* Fotossíntese
na microscopia, 53-59
ultravioleta. *Ver* Luz ultravioleta (UV)
Luz solar
efeito antimicrobiano de, 185
vida sem, 776-778
Luz ultravioleta (UV)
desnaturação enzimática por, 114
multiplicação viral e, 372
mutagênica, 222, 222*f*
na microscopia, 56-57, 58*f*, 63*t*
no acondicionamento asséptico, **797**
oocistos de *Cryptosporidium* destruídos por, 734
para controle de micróbios, 184-185, 185*f*
tratamento da água com, 785
Luz UV. *Ver* Luz ultravioleta (UV)
Luz visível. *Ver* Luz (visível)
Lyme borreliosis. *Ver* Doença de Lyme
Lysol, 188

M

m (metro), equivalente métrico/Estados Unidos, 52*t*
Mab-CD3 (muromonabe-CD3), 252*t*, 534*c*, 544*c*
MAC (complexo de ataque à membrana), 452, **458**-459, 458*f*, 459*f*
MAC- bactérias resistentes, 458
Macacos
como reservatórios de infecção, 400*t*, 661, 662*b*
verdes, Aids nos, 367
vírus da imunodeficiência de símios e, 535
Macacos verdes, Aids e, 367
MacConkey, ágar de, 749
MacGregor, tomates, 258
MacLeod, Colin M., 13, 45, 227
Macrocystis porifera (alga marrom), 333*f*
Macrófagos alveolares, 449, 676
Macrófagos ativados, **480**, 480*f*, 485*t*, 488*f*
Macrófagos fixos (histiócitos), **449**, 638
Macrófagos livres (errantes), **449**
Macrófagos livres, **449**
Macrófagos peritoneais, 449
Macrófagos, 446*f*, 447*t*, **447**, 448, 450*f*, 454, **480**, 480*f*
ativados, **480**, 480*f*, 488*f*
catelicidinas produzidas por, 462
como células apresentadoras de antígenos, 480, 480*f*
como fagócitos, 447, 447*t*, 480, 559
como segunda linha de defesa, 442
defensinas produzidas por, 462
fixos, **449**, 638
HIV nos, 536, 537*f*
infecção por HIV e, 536, 539
interferon gama e, 460
livres (móveis), **449**
na imunidade celular adaptativa, 452, 480, 480*f*
na imunidade inata, 480
na resposta inflamatória, 454*f*
sistema fagocítico mononuclear (reticuloendotelial) e, **449**, 450*f*
Macrolídeos, 555*t*, **561**, 561*f*
Macromoléculas, 32, **35**
polissacarídeos como, 36
Macronúcleo, de *Paramecium*, 338*f*, 342*f*
Máculas, **581**, 582*f*
Magaininas, 575
Magnésio (Mg)
como cofator, 113
configuração eletrônica, 26*t*
flúor e, 116
inibição enzimática e, 116
necessidades microbianas, 154
número atômico/peso atômico, 26*t*
Magnésio (Mg^{21}), 113
Magnetospirillum magnetobacterium, magnetossomos de, 92, 92*f*
Magnetossomos, **92**
Magnificação
por diferentes microscópios, 55*f*
total, cálculo da, **53**
Malária, 16, 319, 337, 340, 341*f*, 343*t*, 353*t*, 402*t*, 433, 434, 452, 650*b*, **664**-666, 664*f*, 665*f*
Anopheles , mosquito como vetor, 340, 341*f*, 343*t*, 353*t*, 400*t*, 402*t*, 664
aquecimento global e, 407
artemisinina para tratar, 567

"benigna," 665
cloroquina para tratar, 567, 666
como doença infecciosa de notificação, 410*f*
desenvolvimento de vacina e, 340, 497, 666
diagnóstico de, 666
doença falciforme e, 397
hemácias na, 665, 665*f*
incidência nos Estados Unidos, 664-665, 664*f*
"maligna," *P. falciparum* e, 665
Malarona para tratar, 666
mefloquina (Lariam) para previnir, 567, 666
mefloquina (Lariam) para tratar, 552*t*
período de incubação, 419*t*
Plasmodium causando, 340, 341*f*, 343*t*, 650*b*, 664
portas de entrada, 419*t*
prevenção e, 666
profilaxia para, 567, 666
quinino para tratar, 10, 567, 666
reservatórios da infecção por, 400*t*
transmissão de, 400*t*, 664-665
tratamento para, 666
vacinas de DNA e, 251
Malassezia furfur, como microbiota normal da pele, 581
Malassezia, 329*t*, 392*t*
Malation (Ovide), 598
Mal-estar, sensação de, 395
Mallon, Mary, 716
Maltagem, **800**
Malte, **800**
Mamíferos
como reservatórios de infecção, 400*t*
marinhos, 275*b*, 335
Mamíferos livres de germes, sem a microbiota normal, pesquisa e, 391
Mamíferos marinhos
cetáceos morbilivírus (CM) e, 275*b*
destruído por algas tóxicas, 335
taxas de mortalidade e microbiologia veterinária, 275*b*
Manana, 96, 321
Mancha ocular
de algas verdes, 334*f*
de euglenoides, 338
Manchas de Koplik, 498*f*, 594
Manitol, testes bioquímicos e, 134*f*
Mannheimia haemolytica, 275*b*
Manose, como receptor em células hospedeiras, 420
Manteiga de amendoim, aflatoxina e, 432
Manteiga, 799
Mapeamento de genes. *Ver* Mapeamento gênico
Mapeamento gênico
bioinformática e, **253**-254
do cromossomo de *E. coli*, 231*f*
do plasmídeo de resistência, R100, 232, 232*f*
por conjugação, 229
Projeto genoma Humano e, 252-253
Projeto Proteoma Humano e, 253
proteômica e, **254**
Mar do Sargasso, *Pelagibacter ubique* descoberto em, 292
maraviroc, 542*f*, 543, 556*t*, 565, 566
Marburg, vírus (vírus do macaco verde), **18**, **661**, 662*b*
como arma biológica potencial, 648*b*
como filovírus, 366*t*, 378*f*
Marcadores genéticos
em técnicas de triagem brancoazul, 248*f*
usos para, 243, 243*f*
Marés vermelhas, **335**, 433, 782, 782*f*
envenenamento paralisante por mexilhões e, 433
proliferação de algas e, **337**
Marginação, **454**, 454*f*
Margulis, Lynn, 102
Mariposas ciganas, *Entomophaga* para controlar, 330
Massa do pão, o que a faz crescer, 130
Mastadenovirus, 361*f*, 365*t*, 376*f*, 432*t*
efeitos citopáticos do, 432*t*
Mastócitos
anticorpos IgE e, 475
descrição/função, 440*t*
na ativação do complemento, 458, 459*f*, 460*f*
nas reações de hipersensibilidade, **516**-517, 516*f*, 517*f*
recrutados por peptídeos antimicrobianos (AMPs), 463
Materiais de acondicionamento, bioplásticos, 3*b*. *Ver também* Acondicionamento asséptico
Materiais de armazenamento, de algas, 333*t*
Material genético
DNA e cromossomos, 204-205, 205*f*
estrutura/função de, 204-214
fenótipo e, **204**
fluxo de informação e, 205, 206*f*
genótipo e, **204**
mudanças no (mutação), 218-225
processos de recombinação, 225-233. *Ver também* Recombinação genética
processos de replicação do DNA, 205-209, 207*f*-210*f*
RNA e síntese proteica, 209-214, 212*f*-213*f*
síntese de proteína e, 209-214, 212*f*-213*f*
substâncias químicas que danificam (genotoxinas), 228*c*
Material pericentriolar, 95*f*, 102
Matriz, mitocondrial, **101**, 101*f*
Maturação de estágio na multiplicação viral, 370*f*, 371, 375*f*, 377*f*, 378-380
Maturação de inibidores, **543**
Máximo crescimento da temperatura, **150**, 150*f*
Mayer, Adolf, 358
McCarty, Maclyn, 13, 45, 227
McClintock, Barbara, 232
Mebendazol, 557*t*, 567, 738, 739, 741
Mecanismos de patogenicidade, 417-438, 434*f*
alterados. *Ver* Mutações
Caso clínico, 418*c*, 424*c*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
danificando as células do hospedeiro, 424-430, 434*f*
pela produção de toxinas, 424-429, 425*f*, 426*f*, 427*t*, 428*f*, 429*t*
de algas, 433
de fungos, 432
de helmintos, 433
de protozoários, 432-433
de vírus, 430-432, 431*f*, 434*f*
invadindo as defesas do hospedeiro, 421-423, 423*f*
lisogenia e, 430
número de micróbios invasores e, 420, 434*f*
penetrando o hospedeiro, 418-421, 419*t*
plasmídeos e, 430
portas de entrada, **418**-419, 419*t*
portas de saída, **433**-434
profagos e, 430
virulência e, **418**, 420
Mecanismos de produção de energia, 117-119
catabolismo de carboidratos e, 119, 120*f*. *Ver também* Catabolismo de carboidratos
catabolismo de lipídeos e, 131, 133*f*, 134*f*
catabolismo de proteínas e, 131, 134*f*
comparação de, 132*t*
fermentação, 119, 120*f*. *Ver também* Fermentação
fotossíntese, **133**-135, 136*f*. *Ver também* Fotossíntese
reações de oxidação-redução, 113*t*, **117**-118, 117*f*, 135-136, 137*f*
rendimentos de ATP e, 128*t*, 129*f*, 130*f*, 131*f*, 132*t*
respiração aeróbia, 123-126, 129*f*, 136, 137*f*
respiração anaeróbia, 126-127, 132*t*, 136, 137*f*
resumo dos, 135-136, 137*f*
vias metabólicas e, 119
Mediadores (químicos), em reações alérgicas, 516-520, 517*f*
Medicamentos
antibióticos, **10**, 11, 11*f*. *Ver também* Antibióticos
antimicrobianos, 548-578. *Ver também* medicamentos antimicrobianos
sintéticos, **10**-11
Medicamentos à base de sulfa. *Ver* Sulfanilamidas (medicamentos à base de sulfas)
Medicamentos anticâncer
nucleosídeos análogos e, 221, 221*f*
taxol produzido por fungos Taxomyces, 252*t*, 330
Medicamentos antifúngicos
equinocandinas, 556*t*, **564**, 597
Medicamentos antifúngicos, 432, 556*t*, 564-565, 564*f*
desafios de patógenos eucariotos na utilização de, 601*b*
Medicamentos anti-helmínticos, 557*t*, 567
Medicamentos antimicrobianos bacteriostáticos, **551**
Medicamentos antimicrobianos, 192, 548-578, **549**. *Ver também* Antibióticos
ação dos, 551-553, 552*f*, 553*f*
bactericida vs. bacteriostática, **551**
comumente utilizados, 554-557, 556-557*t*
espectro de atividade e, 550-551, 552*t*
futuro dos, 574-575
história dos, 549-550
micróbios que produzem, 239, 241, 313, 331, 549-550, 550*t*
suscetibilidade/testes de sensibilidade, 567-569, 569*f*
Medicamentos antiprotozoários, 556*t*, 567
Medicamentos antirretrovirais, 542*f*, **543**, **566**
Medicamentos antitumoral, análogos de nucleosídeos como, 221, 221*f*
Medicamentos antivirais, 556*t*, 565-567, 566*f*
aciclovir, 552*t*, 556*t*, 565, 566*f*, 592, 593, 766*b*
análogos de nucleosídeos/nucleotídeos e, 221, 565, **566**
AZT e, 221, 556*t*, 566
desencapsulamento, integração do genoma, e inibidores da síntese de ácidos nucleicos, 556*t*, 565
inibidores de entrada e fusão, 565, 566-567
inibidores de fusão, 565-566
inibidores de protease, 542*f*, 543, **565**, 566
interferons e, **460**-461, 461*f*, 556*t*, 566
Medicamentos bactericidas antimicrobianos, **551**
Medicamentos de segunda linha para tuberculose, **687**
Medicamentos digestórios, 2
Medicamentos imunossupressores, 531-532
micoses oportunistas e, 330
Medicamentos quimioterápicos. *Ver também* Antibióticos; Medicamentos antimicrobianos
espectro de atividade de, 550-551, 552*t*
futuro dos, 574-575
medicamentos sintéticos, **10**-11
principais modos de ação (visão geral), 551*f*
salvarsan (antissifilítico), 10
toxicidade para seres humanos e, 11
Medicina
excesso/subutilização de antibióticos e, 232
importância da tecnologia de rDNA para, 251, 252*t*, 253*f*

Medicina forense, impressão digital de DNA e, 254, 256*f*
Medidas métricas, 52, 52*t*
Medula óssea
  transplantes, 531
  vermelha, 448, 448*f*
    maturação de linfócitos e, 470, 470*f*
Medula óssea vermelha, 448, 448*f*
  dano por radioterapia para, 455
  maturação de linfócitos e, 470, 470*f*, 531*c*
Medula, do líquen, **331**, 332*f*
Mefloquina (Lariam), 552*t*, 567, 666
Megacolo, 663
Megaesôfago, 663
Meia-vida, de anticorpos injetados, 487
Meio de cultura estéril, **157**
Meio de transporte, **273**
Meio Endo, para contar coliformes, 169*f*
Meio, capacidade de refração do, 54-55
Meios de cultura complexos, 159*t*, **159**, 162*t*
Meios de cultura de enriquecimento, **161**, 162*t*
Meios de cultura diferenciais, **160**-161, 161*f*, 162*t*, 162*f*
  para identificar *Escherichia coli* patogênicas, 131, 161
Meios de cultura quimicamente definidos, 158*t*, **158**, 162*t*
Meios de cultura seletivos, **160**, 162*t*
  identificação de micróbios e, 274
Meios de cultura, **157**-162, 270
  ágar, 135*f*, 153, **158**, 334
  agentes solidificantes, 158. *Ver também* Ágar
  caldo nutritivo/nutriente ágar para, 159*t*, **159**
  complexos, 159*t*, **159**, 162*t*
  concentração de sais e, 153
  crescimento bacteriano em, 163-172
    divisão bacteriana, 163-164, 164*f*
    divisão celular e, 149, 163-164, 164*f*
    estimando números, 170-172
    fases de crescimento, 165-166
    medidas diretas, 166-170
    representações logarítmicas, 165
    tempo de geração, **164**-165, 164*f*
  diferenciais, **160**-161, 161*f*, 162*t*, 162*f*
  elementos traço e, 154
  enriquecimento, **161**, 162*t*
  esterilização de, 158, 183
  filtração e, 183
  meios redutores, **159**, 162*t*
  métodos alternativos para, 394
  necessidades especiais de bactérias *Haemophilus* e, 301
  para bacteriófagos em crescimento, 363, 367*f*
  para micróbios anaeróbios, 159, 159*f*
  para vírus de plantas, 384
  quimicamente definidos, 158*t*, **158**, 162*t*
  resumo, por tipo/objetivo, 162*t*
  seletivos, **160**, 162*t*, 274
  técnicas especiais, 160, 160*f*, 161*f*
  transporte, **273**
  vírus e, 160, 363-368
Meiose, 96*t*, 99
  em algas, 334*f*
  em fungos, **324**, 327*f*, 328*f*
  em molde de limo plasmodial, 345*f*
Mel, botulismo de lactentes, **616**
Melaço, fermentação e, 132*t*
Melanina, modificada geneticamente, 250
Melanoma
  interferons modificados geneticamente para tratar, 252*t*
  maligno, interferon alfa para tratamento, 460
  RNA de interferência (iRNA) e, 251
Melanoma maligno, interferon alfa para tratar, 460
Melarsoprol, para tratar tripanossomíase africana, 627
Melhoramento vegetal, 256
Melioidose, 270, 295, **693**-694, 702*b*
Membrana basal, 580
Membrana citoplasmática. *Ver* Membrana plasmática (membrana citoplasmática)
Membrana externa, 81, 82*f*, 84, 84*t*, 85, 86*f*
Membrana interna. *Ver* Membrana plasmática (membrana citoplasmática)
Membrana nuclear, 96*t*
  de fungos, 4
Membrana ondulante, de *Trichomonas vaginalis*, **338**, 339*f*
Membrana plasmática (membrana citoplasmática), **85**, **97**
  antimicrobianos que danificam, 87, 179, 188, 191, 196*t*, 551*f*, 552, 553*f*, 562
  ausente em vírus, 359*t*
  bacteriófago T-par e, 370, 370*f*
  cadeia de transporte de elétrons (sistema) e, 126
  de células eucarióticas, 95*f*, 96*t*, 97
  de células procarióticas, 76*f*, 82*f*, 85-87, 86*f*, 96*t*, 97
  esteróis e, 39, 83, 85, 552
  estrutura da, 85-86, 86*f*
  fosfolipídeos de, 38*f*, 39, 85-86, 86*f*
  funções da, 86-87, 97
  lesão por antimicrobianos, 551*f*, 555*t*, 562
  movimento de materiais através da, 87-90, 88*f*, 89*f*, 97, 131
  ondulação da membrana e, 423, 423*f*
  penetração por invasinas, 423
  permeabilidade seletiva da, 86, 179
  proteínas da, 85-86, 86*f*
Membrana, externa, 82*f*, 84, 84*t*, 85, 86*f*
Membrana, interna. *Ver* membrana plasmática (membrana citoplasmática)
Membranas mucosas (mucosa), **443**, **580**
  anticorpos IgA e, 474*t*
  como barreiras para patógenos, 443, 463*t*, 580
  como portas de entrada, 418, 419*t*, 434*f*
  como portas de saída, 434*f*
  como primeira linha de defesa, 440*b*, 443-445, 463*t*
  do nariz, 444
  do trato gastrintestinal, 443, 444
  do trato respiratório, 443, 444
  do trato urogenital, 443
  estrutura do, 580
  Haemophilus, ocupantes normais do, 301
  interrompida, suscetibilidade a infecções, 404
  Treponema pallidum e, 443
Memória imunológica, 485-486, 486*f*
Meninges, 608, 609*f*
  inflamação das. Ver Meningite
Meningite bacteriana, 609-613, 615*b*
  caso clínico, 291*c*, 310*c*, 312*c*, 313*c*, 314*c*
Meningite meningocócica, **610**-611, 610*f*, 615*b*
  como doença infecciosa de notificação, 410*f*
  como problema global, 611
  endotoxinas e, 429, 429*t*
  Neisseria meningitidis como causa de, 296, 310*c*, 393, 410*f*, 423, 429, 610-611, 610*f*, 615*b*
  porta de entrada, 610
  porta de saída, 434
  vacina, 494*t*, 495*t*, 611
Meningite pneumocócica, 611, 615*b*
Meningite viral, **609**-610
  enterovírus como causa frequente de, 365-366*t*, 610
meningite, **608**, 615*b*
  bacteriana, 609-613, 615*b*
    Cronobacter sakazakii, 301
    Haemophilus influenzae (HiB), 301, 421, 610
    Listeria monocytogenes. Ver *Listeria monocytogenes*
    Neisseria meningitidis, 610-611
    Neisseria meningitidis. *Ver também* Meningite meningocócica
    Streptococcus pneumoniae, 310*c*, 610, 611, 615*b*
  Casos clínicos, 291*c*, 310*c*, 312*c*, 313*c*, 314*c*
  criptococose e, **626**-627
  Cryptococcus neoformans como causa de, 432
  determinação etiológica e, 395
  diagnóstico de, 291*c*, 611, 612*f*, 615*b*
  em pacientes com Aids, 627
  gonocócica, 754
  método de transmissão, 615*b*
  sintomas de, 609
  tratamentos para, 611, 615*b*
  trato respiratório como porta de entrada, 615*b*
  vacina, 494*t*, 495*t*, 615*b*
  viral, **609**-610
meningococo, **610**-611. *Ver também Neisseria meningitidis*
  sorotipos, 611
Meningoencefalite amebiana primária, 615*b*, **629**, 629*f*
  Caso clínico, 608*c*, 613*c*, 629*c*, 631*c*, 633*c*
Meningoencefalite amebiana, 628-630
  primária, 615*b*, **629**, 629*f*
Meningoencefalite, 343*t*, **608**
  amebiana, 628-630
    primária, 615*b*, **629**, 629*f*
  Caso clínico, 608*c*, 613*c*, 614*c*, 629*c*, 631*c*, 633*c*
Menopausa, microbiota normal do sistema reprodutor e, 748
Mensageiros químicos, 470-471
Mercúrio
  como desinfetante, 190
  como um veneno enzimático, 115
  desnaturação enzimática por, 114
  genes para resistência a, 232, 232*f*
Merozoítos, **340**, 341*f*, 665, 665*f*
MERS (síndrome respiratória do Oriente Médio), **16**, 406*t*
MERS-CoV (síndrome respiratória do Oriente Médio por coronavírus), 16, 406*t*, **695**
Mesófilos, **150**, 150*f*, 151-152
Mesossomos, **87**
Metabolismo (microbiano), 107-148, **110**
  anabolismo, **30**, **108***b*, **110**, 110*f*, 142-143
  ATP e, 108*b*, 119
  biossíntese de lipídeos, 141, 141*f*
  biossíntese de polissacarídeos, 140-141, 140*f*
  biossíntese de proteínas, 141-142, 141*f*
  características de identificação entérica, 276*f*
  catabolismo de carboidratos, **119**-131, 134*f*
  catabolismo de lipídeos, 131, 133*f*, 134*f*
  catabolismo de proteínas, 131, 134*f*
  catabolismo, **30**, **108***b*, **110**, 110*f*
  diversidade e, 136-140, 138*f*
  em bactérias vs. fungos, 321*t*
  fermentação, 8, 109*b*. *Ver também* Fermentação
  fotossíntese, 133, 136*f*
  integração do maquinário genético em, 214
  integração do, 142-143, 143*f*
  mecanismos de produção de energia, 117-119. *Ver também* Mecanismos de produção de energia
  Panorama, **108**-109*b*
  papel de enzimas nos, 108*b*, 111-117
  processos biossintéticos, 140-142
  testes bioquímicos e, 131-133

Metabolismo celular, taxa de, 142
Metabolismo dissimilatório, 301
Metabolômica, **802**
Metacercárias, 345*f*, 346*f*
Metagenômica, **252**
Metais pesados
  bactérias gram-negativas e, 81
  como desinfetantes, 190, 190*f*, 196*t*
  fatores R que conferem resistência a, 232
  usados na coloração de amostras, 60
Metais, pesados, utilizados na coloração de amostras, 60
Metaloproteínas, 43
Metano
  aterros e, 779
  ciclo do carbono e, 773
  como fonte de energia produzida por bioconversão, **806**, 806*f*
  como gás de efeito estufa, 773
  como produto final da fermentação, 132*t*
  formação de, 28, 29*f*
  metanogenes e, 4, 265, 266*f*, 272*f*, 291*t*, 314
  produzido em digestores de lodo anaeróbio, 788
  respiração anaeróbia e, 126
Metanobactérias, 291*t*
Metanogenes, 4, 265, 291*t*, 314
  relações filogenéticas, 266*f*, 272*f*
Metanol, 34
Metchnikoff, Elie, 9*f*
Methanococcaceae, na hierarquia taxonômica, 271*f*
Methanococcales, na hierarquia taxonômica, 271*f*
Methanococci, na hierarquia taxonômica, 271*f*
Methanosarcina, fermentação e, 132*t*
Methanothermococcus okinawensis, 271*f*
Methanothermococcus, gênero, na hierarquia taxonômica, 271*f*
Meticilina, 17, 558, 571
Metilar (processo celular), **241**
Metilases, 207*t*, **222**
Metilcianocobalamida, 114*t*
4-Metilumbeliferil-β-D-glucuronida (MUG), 783
Metionina (Met), 107, 211
  fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
  na síntese de proteínas, 211, 211*f*, 267*t*
  produção comercial de, 803
Método de espalhamento em placa de contagem de placas, 168*f*, **169**
Método de *pour plate* para contagens em placas, **168**-169, 168*f*
Método de seleção direta (positivo) para identificar mutações, **223**
Método de semeadura em placa, **163**, 163*f*
Método do controle de casos, em epidemiologia analítica, 409
Método do número mais provável (NMP), **169**, 170*f*, 782
Métodos de aquisição de alimento
  de algas, 320*f*, 334
  de animais, 322
  de arqueias, 314
  de fungos, 320*f*, 321, 321*t*
  de helmintos, 320*f*, 343, 344
  de protozoários, 320*f*, 338
  de trematódeos, 344
Métodos de difusão (para avaliar a sensibilidade aos antibióticos)
  método discodifusão, **187**, 193*f*, **568**, 568*f*
  teste E, **568**, 568*f*
Métodos de identificação rápidos, **276**, 277*f*
  utilizando sondas de DNA, 281, 282*f*, 283
Métodos de reprodução
  de algas, 320*f*, 333*t*, 334, 334*f*
  de bactérias, 4, 163-164, 164*f*, 293, 297*b*, 309, 313, 321*t*
  de fungos, 4, 320*f*, 323-325, 324*f*-328*f*
  de helmintos, 344
  de protozoários, 5
  de vírus, 5
  esporulação. *Ver* Esporulação/esporogênese
  partenogênese, 297*b*
Métodos de seleção para identificação de mutações, 223
Métodos de triagem de amostras de solo de alto rendimento, 550
Métodos físicos de controle microbiano, 180-185, 186*t*
Métodos químicos de controle microbiano, 185-194
Metotrexato, para tratar psoríase, 528
Metro (m), 52*t*
Metronidazol (Flagyl), 556*t*, 560, 567, 734, 762
  para tratar diarreia por *Clostridium difficile*, 405*c*
  para tratar úlcera péptica por *H. pylori*, 67*c*
  para tratar vaginite por *Trichomonas vaginalis*, 567, 764*b*, 767
  para tratar vaginose bacteriana, 762, 764*b*
Mexilhão gigante (Tridacna), hospedeiro simbionte de algas dinoflageladas, 337
Mexilhões
  algas unicelulares simbiontes em Tridacna gigante, 337
  envenenamento paralisante por consumo de mariscos (PSP) e, **335**, 343*t*, 433
Mexilhões
  diatomáceas, surto de doença neurológica e, 335
  envenenamento paralisante por mariscos (PSP) e, **335**
Mezlocilina, 558
MF59, adjuvante, 499
MHC (complexo principal de histocompatibilidade), **475**-476, 475*f*, 483*f*, **528**
Miastenia grave, **526**-527
Micafungina, 597
Micélios/micélio, 4, **322**, 322*f*, 325*f*, 327*f*
Micetazoários plasmodiais, **342**, 345*f*
Micetoma, 313
Micetozoários celulares, 4, 5, **342**, 344*f*
Micobactéria
  ácido micólico na parede celular de, 83, 312, 421, 559
  antibióticos que inibem, 552*t*, 559-560
  antimicrobianos eficazes contra, 195*t*
  como bastonetes aeróbios, não formadores de endósporos, 312
  crescimento filamentoso e, 312
  de crescimento lento, 193*b*, 312
    testes de identificação, 139*b*
  de crescimento rápido, 193*b*
  patogenicidade de, 312
  quats ineficazes contra, 191
  resistência a biocidas químicos, 191, 193*b*, 195, 312
Micobactérias de crescimento lento, testes de identificação para, 139*b*
Micobactérias de crescimento rápido, 193*b*
Micofenolato, 531
Micologia, **12**, **321**
Miconazol, 553*f*, 556*t*, 564, 564*f*, 596, 599*b*
Micoplasmas, 311, 311*f*
  esteróis na membrana plasmática de, 39, 83, 85
  taxa de G + C de, 308
Micorrizas (fungos simbióticos), **321**, **772**, 772*f*
Micorrizas arbustivas (endomicorrizas), 772, 772*f*
Micose/micoses (infecções fúngicas), 320, **328**-330, 329*t*, **595**-597
  aumento nas taxas de, 12
  Caso clínico, 321*c*, 328*c*, 330*c*, 331*c*
  cutâneo, 329*t*, **329**, 564, 595-596, 596*f*
  emergente (*Cryptococcus gattii*), 331*c*
  oportunistas, **329**-330
  sistêmico, **328**-329
  subcutâneo, **329**, 596
  superficial, **329**
Micoses cutâneas (dermatomicoses), 329*t*, **329**, **595**-596, 596*f*
  cetoconazol para tratar, 564
Micoses mucocutâneas, 329*t*
Micoses sistêmicas, **328**-329, 329*t*
Micoses subcutâneas, 329, 329*t*, 596
Micoses superficiais, **329**
Micotoxinas, **432**, 732
Microbiologia
  ambiental. *Ver* Microbiologia ambiental
  aplicações de (exemplos), 3*b*, 31*b*
  exemplo de laudo laboratorial, 274*f*
  forense, 238, 254-255
  história da, 6-13, 7*f*, 8*f*, 9*f*, 11*f*
  Idade de Ouro da, 7-10, 9*f*
  industrial. *Ver* Aplicações industriais da microbiologia
  médica, 67, 273, 308. *Ver também* Patógenos
  prêmios Nobel concedidos na, 11*t*
  ramos da, 11-13, 273, 275*b*
  solo. *Ver* Microbiologia do solo
  veterinária. *Ver* Microbiologia veterinária
Microbiologia alimentar. *Ver* Conservação de alimentos; Produção de alimentos
Microbiologia ambiental, 771-793
  aquática, 780-790
  ciclos biogeoquímicos, 772-779. *Ver também* Ciclos específicos
  diversidade microbiana e, 315, 772
  espécies de *Pseudomonas*, possibilidades em, 230-231
  simbiose e, **772**
  solo, 772-779
  temas éticos/segurança em biotecnologia, 258-260
Microbiologia aplicada. *Ver* Produção de alimentos; Aplicações industriais da microbiologia
Microbiologia aquática, **780**-790
  micróbios aquáticos, 780-784
  qualidade da água e, 781-784
  tratamento da água, 784-785
  tratamento de esgotos, 785-790
Microbiologia do solo
  ciclos de biogeoquímica e, 772-779. *Ver também ciclos específicos*
  substâncias químicas sintéticas e, 778-779
  vida sem luz solar, 776-778
Microbiologia forense, 238, 254-256, **255**
  convicções criminais e, 255
  impressão digital de DNA e, **254**-255, 256*f*
Microbiologia médica, 67, 273, 308
Microbiologia veterinária
  infecção fúngica (Caso clínico), 321*c*, 328*c*, 330*c*, 331*c*
  mortes de mamíferos marinhos, 275*b*
  reduzindo doenças tropicais negligenciadas (DTNs) e, 623*b*
  vacinas, 252*t*
  vírus do Oeste do Nilo, 215*b*, 215*f*, 496, 628*b*
Microbiomas, 390
  alergias e, 516
Micróbios adaptados ao calor (termófilos), **150**, 150*f*, 314
  endósporos de, 93
Micróbios associados a temperaturas baixas (psicrófilos), **150**, 150*f*
Micróbios heterofermentativos (heterolácticos), **130**
Micróbios tolerantes a ácidos, 34, 314
Micróbios/microrganismos patogênicos, **2**
  determinação da virulência, **67**
  quimioterapia moderna e, 10, 11*f*
  vegetativos, desinfecção para controle, 177, 177*t*

Micróbios/microrganismos, **2**
antagonismo (exclusão competitiva) e, 391-393
aplicações comerciais dos, 2, 3*b*
atividades benéficas do, 2, 13-15
biotecnologia e, 238-263
classificação dos, 3-6, 5*f*. *Ver também* Classificação de microrganismos
por padrões nutricionais, 136-140, 138*f*
como armas biológicas, 255, 256, 260, 646, 648*b*
como biofilmes, **16**, 16*f*. *Ver também* Biofilmes
como recicladores de elementos químicos vitais, 13-14
cooperação entre, 393
crescimento e, 149-175. Ver também Controle de crescimento microbiano; Crescimento (microbiano)
doenças infecciosas causadas por, 392
em hospitais, 402-404. *Ver também* Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS)
fastidiosos, 158
infecções associadas aos cuidados de saúde e, **402**-405. *Ver também* Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS)
laboratórios de segurança para manuseio, 160, 161*f*
mecanismos de patogenicidade e, 417-438. *Ver também* Mecanismos de patogenicidade
meios de cultura para crescimento, 157-162
metabolismo dos, 107-148. *Ver também* Metabolismo (microbiano)
microbiota normal em seres humanos, **15**, 15*f*, 390-394, 391*f*, 392*t*
microscópios para observação. *Ver* Microscópios/microscopia
nome dos (nomenclatura), 2-3, 4*t*
oportunistas, 275*b*, 291*t*, 329-330, 329*t*, **393**, 445, 550
patogênicos, **2**. *Ver também* Patogênicos
portas de entrada, 418-419, 419*t*
postulados de Koch e, 10, 394-395, 395*f*
preparo das amostras para microscopia, 62-68
química dos, 24-50
simbiose e, **392**-393, 393*f*
tecnologia do DNA recombinante e, 238-263
teoria germinativa e, 8-10, **9**, 394-395, 395*f*, 408
tipos de, 3-5, 5*f*
utilizados como "fábricas" de engenharia genética, 239
utilizados na produção de gêneros alimentícios, 2, 109*b*, 239, 798-801
virulência e, **67**. *Ver também* Virulência
Microbiota
normal, **390**-394. *Ver também* Microbiota normal
transitória, **390**
Microbiota da água doce, 2, 295, 295*f*, 298, 780
Microbiota do solo
benéficas, 2
fungos patogênicos no, 329, 329*t*
Microbiota marinha, 2, 292
estudos de fluorescência *in situ* e, 283
Microbiota marinha, 780-781
Microbiota normal, **15**, 15*f*, **390**-394, 391*f*, 392*t*, **445**
antibióticos e, 391-394, 550
defesas do corpo e, 390-391, 445
disbiose e, 518*b*
fatores que afetam, 391
imunidade inata e, 445
parte de protozoários de, 337
por regiões do corpo, 392*t*
boca, 15*f*, 301, 314, 392*t*, 765
digestório, 299-301, 306, 392*t*, 518*b*, 708-709
nariz, 1, 1*f*, 161, 392*t*, 582
pele, 309, 392*t*, 443, 445, 580-581
reprodutivo, 392*t*, 748
respiratório, 301, 392*t*, 677
urinário, 392*t*, 748
relações do hospedeiro com, 391-393
relações simbióticas e, 392-393, 393*f*
transitória, **390**
Microbiota transitória, **390**
Microcladia (algas vermelhas), 333*f*
Micrococcus, como microbiota normal
da pele, 392*t*
da uretra, 392*t*
dos olhos, 392*t*
Microensaio (*chip* de DNA/microensaio de PCR), 254, **283**, 283*f*, 511
Microfilamentos, 95*f*, 98
Micrografia de AFM da toxina perfringoglisina O, 61*f*, 64*t*
Micrografia eletrônica de transmissão, definida, 60
Microinjeção (de DNA estranho), **245**-246, 246*f*
Micrômetro (µm), 52*t*, **52**
µm (micrômetro), 52*t*, **52**
equivalente métrico/Estados Unidos, 52*t*
Micromonospora purpurea, gentamicina derivada de, 550*t*
Micronúcleo, de *Paramecium*, 338*f*, 342*f*
Micro-ondas, **185**, 185*f*
Microorganimos de temperatura moderada (mesófilos), **150**, 150*f*
Microrganismos aquáticos, 780-784
água do mar, 780-781
água doce, 780
Microrganismos degradadores de rocha, 136
Microrganismos fastidiosos, 158
meios de transporte para, patogênicos, **273**
meios quimicamente definidos para crescer, 158, 158*t*
Microrganismos indicadores dos testes de pureza da água, **782**-783
Microrganismos transportados pelo ar
clamídias e, 305
Coxiella burnetii e, 298
filtros HEPA e, 160, **183**
luz UV para controlar, 185
nos serviços de saúde pública, 404, 405
patogênicos, micoses sistêmicas e, 329
teorias iniciais sobre , 6-7, 8*f*
transmissão de doença e, 400-401, 401*f*, 404, 405
Microrganismos. *Ver* Micróbios/microrganismos
microRNAs (miRNAs), 204, **217**-218, 218*f*, 251
Microscopia acústica, varredura (MAV), **59**, 60*f*, 64*t*
Microscopia confocal (CF), **58**-59, 59*f*, 63*t*
estudos de biofilmes melhorados por, 156
micrografia de *Paramecium multimicronucleatum*, 59*f*, 63*t*
Microscopia de campo escuro, **56**, 57*f*, 62*t*
Microscopia de contraste de fase, **56**, 57*f*, 63*t*
Microscopia de dois fótons (TPM), **59**, 59*f*, 63*t*
micrografia de *Paramecium*, 59*f*, 63*t*
Microscopia de fluorescência, **56**-58, 58*f*, 63*t*
Microscopia de varredura acústica (SAM), **59**, 60*f*, 64*t*
Microscopia de varredura com sonda, **61**-62, 61*f*, 64*t*
de varredura por tunelamento (STM), **61**, 61*f*, 64*t*
microscópio de força atômica (AFM), 55*f*, **61**-62, 61*f*, 64*t*
Microscopia de varredura por tunelamento (STM), **61**, 61*f*, 64*t*
proteína RecA de micrografia de E coli, 61*f*, 64*t*
Microscopia DIC (por contraste de interferência diferencial, **56**, 58*f*, 63*t*
Microscopia eletrônica de varredura (SEM), 60*f*, **61**, 64*t*
micrografia de *E. coli*, 55*f*
micrografia de *Paramecium*, 60*f*, 64*t*
tamanho das espécies e, 55*f*
Microscopia óptica (MO), **53**-59, 53*f*, 55*f*, 56*f*, 57*f*
confocal, **58**-59, 59*f*, 63*t*
contraste por interferência diferencial, **56**, 58*f*, 63*t*
de campo claro, **56**, 57*f*, 62*t*
de campo escuro, **56**, 57*f*, 62*t*
de luz composta, **53**-56, 53*f*
fluorescência, **56**-58, 58*f*, 63*t*
magnificação/tamanhos das amostras e, 55*f*
por contraste de fase, **56**, 57*f*, 63*t*
preparando amostras para, 62-68
resolução e, **54**-55
resumo de (características/imagem típica/usos), 62*t*-63*t*
Microscopia por contraste diferencial de fase (DIC), **56**, 58*f*, 63*t*
Microscópio composto, versões iniciais de, 52-53
Microscópio de força atômica (AFM), 55*f*, **61**-62, 61*f*, 64*t*
moléculas de anticorpos mostradas por, 473*f*
Microscópio eletrônico de transmissão (TEM), **59**-61, 60*f*, 64*t*
micrografia de bacteriófago T-par (vírus), 55*f*
micrografia de *Paramecium*, 60*f*, 64*t*
preparação da amostra e, 59-61
tamanho da amostra e, 55*f*
Microscópio óptico composto, **53**-56, 53*f*, 56*f*, 57*f*
Microscópio/microscopia, 2, 51-71, 55*f*
amplitudes de magnificação (Figura de base), 55*f*
caminhos da luz na, 53, 53*f*, 56*f*, 57*f*
de dois fótons (TPM), **59**, 59*f*, 63*t*
eletrônica, 5, 13, **59**-61, 60*f*, 64*t*
de varredura (MEV), 60*f*, 64*t*
eletrônica de transmissão (MET), 59-61, 60*f*, 64*t*
força atômica (FA), **61**-62, 61*f*, 64*t*
luminosa (ML), **53**-59, 53*f*, 55*f*, 56*f*, 57*f*
com fluorescência, **56**-58, 58*f*, 63*t*
confocal, 59*f*, 63*t*
contraste de interferência diferencial, **56**, 58*f*, 63*t*
de campo claro, **56**, 57*f*, 62*t*
de campo escuro, **56**, 57*f*, 62*t*
de contraste de fase, **56**, 57*f*, 63*t*
de luz composta, **53**-56, 53*f*, 56*f*, 57*f*
preparação das amostras para, 62-68
resolução e, **54**-55
resumo da (características/imagem típica/usos), 62*t*-63*t*
luz ultravioleta e, 56-57, 58*f*, 63*t*
na identificação de microrganismos, 273
para visualização interna de células/amostras, 6, 59*f*, 60*f*, 61, 63*t*
quadro de resumo (características/imagens típicas/usos), 62*t*-63*t*
sondas de varredura, **61**-62, 61*f*, 64*t*
tamanho das amostras e, 55*f*
unidades de medida para, 52, 52*t*
varredura acústica (SAM), 60*f*, 64*t*
varredura de tunelamento (STM), **61**, 61*f*, 64*t*
versões iniciais de, 6, 7*f*, 52-53

Microscópios eletrônicos/microscopia, 13, **59**-61, 60*f*, 64*t*
  para diagnosticar a doença da úlcera péptica por *H. pylori*, 61*c*
  tamanhos virais, 5, 359, 360*f*
Microsporídeos, **326**, 326*f*, 329*t*
Microsporidiose, 326*f*
Microsporum, 329*t*
  micose cutânea e, 587*b*, 596
  reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
Microtúbulos, 95*f*, 96*t*, **96**, 97*f*, 98
  de centríolos, 102
  protozoários microsporídeos e, 326
Mielomas, 501
Milho, transposons descobertos no, 232
Milímetros (mm), 52*t*
Miltefosina, 667
Minas de carvão, 152
Minérios, bactérias utilizadas na extração de, 239
Minociclina, 561
MiRNAs (microRNAs), **217**-218, 218*f*, 251, 253
Missô, 804
Mistura Bordeaux, 190
Mitocôndria/mitocondrial, 95*f*, 98, **101**, 101*f*, 102-103
  cadeia de transporte de elétrons (sistema) e, 126
  eucariotos que não possuem, 326
  origem de, 266*f*, 315
Mitose, 96*t*, 99, 267*t*
  em algas, 334, 334*f*
  em fungos, 327*f*
Mixobactérias, 301-302
  corpo de frutificação de, 54*b*, 54*f*, 302, 302*f*
  motilidade por deslizamento de, 54*b*, 80, 301-302, 302*f*
Mixosporos, 302, 302*f*
Mixotricha (protozoário), que vive no intestino posterior de cupins, 94*b*
mm (milímetro), métrico/equivalente nos Estados Unidos, 52*t*
MMWR (*Morbidity e Mortality Weekly Report*, **410**, 412
MO. *Ver* Microscopia óptica (MO)
Modelo de motilidade por contração do arpéu, 80
Modelo de óperons de expressão gênica, 202*b*, 214-216, 216*f*, 217*f*
Modelo do mosaico fluido, **86**
Modificação genética. *Ver também* tecnologia do DNA recombinante (rDNA)
  animais transgênicos, 258*t*
  de produtos agrícolas, 256-258, 258*t*
  de produtos de criança animal, 258, 258*t*
  de produtos de produção de alimentos, 258*t*
  de produtos farmacêuticos, 251, 252*t*
  produtos terapêuticos, 251, 252*t*
  técnicas, 244-250
    bibliotecas genômicas, 246*f*
    canhão de genes, 245, 246*f*
    DNA complementar (cDNA), 246, **247**, 247*f*
    DNA sintético, 247-248
    eletroporação, **245**
    fusão de protoplasto, **245**, 245*f*
    inserindo DNA estranho em células, 245-246, 246*f*, 257, 257*f*
    microinjeção, **245**-246, 246*f*
    obter DNA para, 246-248
    para fazer um produto gênico, 249-250, 250*f*
    procedimento típico, 240*f*
    seleção de clones, 248-249, 248*f*
    transformação. *Ver* Transformação (genética)
MODS (Testes de Suscetibilidade a Fármacos por Microscopia), 687
mol (unidade de medida), **29**
Moléculas de água, ligações de hidrogênio da, 28-29, 29*f*, 32
Moléculas hidrofílicas, 38*f*, 39
  fosfolipídeos, 38*f*, 39, 85-86, 86*f*
Moléculas hidrofóbicas, 38*f*, 39, 42, 43*f*, 85, 86*f*
Moléculas não polares de lipídeos, 37
Moléculas orgânicas. *Ver* compostos orgânicos
Moléculas polares, **32**
  água como, 32
Moléculas, **25**
  como os átomos formam as, 27-30
  compostos orgânicos, **31**, 34-46
  importância biológica, 31-46. *Ver também* Moléculas específicas
  inorgânicas, 32-34
  ligações covalentes e, 27-28, 29*f*
  ligações de hidrogênio e, 28-29, 29*f*, 30*t*
  ligações iônicas e, 27, 28*f*
  macromoléculas, 32, **35**, 36
  não polares, de lipídeos, 37
  polar, **32**
Molho de soja, 804
Molluscipoxvirus, 365*t*
Molusco
  envenenamento paralisante por mexilhões (PSP) e, **335**, 343*t*, 433
  maré vermelha e, 433
  toxicose por ácido domoico e, **335**
Molusco contagioso (lesões cutâneas semelhantes a verrugas), 365*t*
Monócitos, 440*t*, 441*b*, 446*f*, 447*t*, **447**
  desenvolvimento em macrófagos fagocíticos, 447, 449, 454
Monod, Jacques, 13, 214
Monômeros, **35**
  anticorpo, **472**, 474*t*
Mononucleose infecciosa, 365*t*, 375, 643*b*, **656**, 657*f*
  causada por vírus Epstein-Barr, 419*t*, 656
  como doença crônica, 396
  período de incubação, 419*t*
  porta de entrada, 419*t*
  porta de saída, 434
  testes de hemaglutinação para diagnóstico, 505
Mononucleose, infecciosa, 365*t*
Mononucleotídeo flavina (FMN), **114**
  na cadeia de transporte de elétrons, 123, 124, 125, 127*f*
Monossacarídeos, **36**
Monóxido de carbono, como fonte de energia, 139
Montagu, Mary, 493
Moraxella catarrhalis, otite média causada por, **679**
Moraxella lacunata, conjuntivite e, 298
morbidade, **410**
Morbidity e Mortality Weekly Report (*MMWR*), **410**, 412
Morbilivírus de cetáceos (MC), mortes de animais marinhos e, 275*b*
Morbillivirus. *Ver* Vírus do sarampo (*Morbillivirus*)
Morcegos de pelos prateados, variante do vírus da raiva associado a, 620, 625*b*
Morcegos, 620, 621, 624, 624*f*, 625*b*
  como reservatórios de infecção, 400*t*, 624*f*, 624
  frutas, possivelmente transmitindo febres hemorrágicas, 662*b*
  histoplasmose e, 699
  relato de casos de raiva, 625*b*
  variante do vírus da raiva encontrada em, 624, 625*b*
Mordente, **65**, 65*f*, 68*t*, 83
Mordidas/picadas
  animais. *Ver* Infecções por mordidas animais
  humanas, 647
  insetos. *Ver* Picadas de insetos
Morfologia bacteriana, genética e, 75
Morfologia de bactérias, 73-75, 74*f*, 75*f*
  na identificação/classificação, 273
Mortalidade pediátrica associada à gripe, 410*f*
Mortalidade, **410**
Morte (humana), febre e, 455
Morte (microbiana)
  curva de morte microbiana (Figura de base), 179*f*
  fase de declínio logarítmico de crescimento bacteriano e, **166**, 166*f*
  taxas exponenciais de, com tratamentos antimicrobianos, 178, 178*t*
Morte celular programada (apoptose), **483**, 483*f*
Morte Negra, 300. *Ver também* Peste
Morte súbita do carvalho, 336
Mórula, 653
Mosaicismo da couve-flor, 385*t*
Mosaicismo do tabaco, 13, 358, 359
Mosca do veado (*Chrysops*, como vetor de tularemia, 352*f*, 353*t*, 642, 650*b*
Mosca tsé-tsé, como vetor para tripanossomíase africana, 338, 343*t*, 353*t*, 402*t*, 433, 627, 632*b*
Moscas
  areia, 343*t*, 667
  como vetoras, 352*f*, 353*t*
  do veado (*Chrysops*), 352*f*, 353*t*, 642, 650*b*
  doenças transmissíveis por, 343*t*, 351
  tsé-tsé, 338, 343*t*, 353*t*, 402*t*, 433, 627, 632*b*
  verdadeiras, 353*t*
Moscas brancas, murcha da melancia transmissível por, 385*t*
Moscas domésticas, como vetores, 353
Moscas verdadeiras, como vetores de doenças humanas, 353*t*
Mosquito da febre amarela. *Ver Aedes aegypti* (mosquito)
Mosquito *dunks*, 658*f*, 659*b*
Mosquito tigre asiático. *Ver Aedes albopictus*
Mosquitos, 343*t*, 351*f*, 353*t*. *Ver também Aedes* (mosquito); *Culex* (mosquito)
  como artrópodes, 320*f*, 351*f*, 353*t*
  como vetores, 353, 353*t*, 658-659*b*
  controle, 659*b*
  doenças transmissíveis por, 343*t*, 353*t*, 400*t*
  encefalite causada por, 624-626, 628*b*. *Ver também* Encefalite
  hábitats comuns ao redor das casas, 659*f*
  vírus transmissíveis por. *Ver* Arbovírus
motilidade por contração, **80**
Motilidade por deslizamento, **80**
  de cianobactérias, 303
  de *Cytophaga*, 306
  de *Myxococcus*, 301-302, 302*f*
Motilidade, **78**
  contrações, **80**
  de bactérias, 78, 79*f*
  de espiroquetas, 78-79, 79*f*, 307, 307*f*
  deslizamento, **80**
  pili e, 80
Movimento, proteínas e, 39
Moxifloxacina, 563
MreB, em citoesqueleto de procariotos, 90
mRNA. *Ver* RNA mensageiro (mRNA)
MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), 1, **17**, 201, 202*f*, **558**
  associado aos cuidados de saúde, 19*c*, 411*b*, 571, 588*b*
  atletas profissionais e, 588*b*
  Caso clínico, 2*c*, 17*c*, 18*c*, 19*c*
  celulite causada por, 588*b*
  cepas associadas à comunidade, 19*c*, 571, 588*b*
  como superbactérias, **570**
  daptomicina para tratar, 562
  doenças infecciosas emergentes e, 17, 406*t*
  linezolida para tratar, 562
  pacientes com hemólise e, 411*b*
  proteína modificada de ligação à penicilina (PBP) de, 571
  superantígenos e, 583
  taxa de mortalidade para, 571
  testes por PCR para isolamento rápido, 411*b*, 571

tigeciclina (Tygacil) desenvolvida em resposta a, 561
USA100, USA 300, cepas, 411*b*
vancomicina e, 559, 588*b*
MRSA associada aos cuidados em saúde (HA-MRSA), 19*c*, 411*b*, 571, 588*b*. *Ver também* MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina)
Muco cervical, atividade antimicrobiana do, 445
Muco, 443, **444**
anticorpos IgA no, 473
cervical, atividade antimicrobiana do, 445
como defesa contra patógenos, 463*t*
escada rolante ciliar e, **444**, 444*f*
lisozimas no, 83, 445
Mucor indicus, 323*f*
Mucor, 5*f*, 329*t*, 330, 701
Mucormicose, 330
mudança antigênica, 364*b*, 364*f*, **696**
gripe aviária e, 364*b*, 696, 696*t*
vírus *influenza* e, 364*b*, 364*f*, 696, 696*t*
Mudança genética, plasmídeos/transposons como mecanismo de, 230-233
MUG (4-metilumbeliferil-β-D-
Muktuk, 616
Mulas, casos relatados de raiva em, 624*f*
Multiplicação de vírus. *Ver* Multiplicação viral
Multiplicação viral, 369-380, 373*t*
comparada, 373*t*
em bacteriófagos, 369-372
em vírus animais, 373-380. *Ver também* Vírus animais
fármacos que interferem com, 359
fases da, 369-371, 370*f*, 373*t*, 375*f*
variação no hospedeiro e, 360
Múmias, extração de DNA e, 256
Mureína. *Ver* Peptidoglicanos (mureína)
Muromonabe-CD3 (Mab-CD3), 252*t*, 534*c*, 544*c*
Murray, Robert G.E., 265
Músculo cardíaco, capacidade de regeneração do, 455
Musgo irlandês, 334
Musgos, como eucariotos, 6
Mutação de troca de sentido, **219**, 220*f*
Mutação sem sentido, **220**, 220*f*
Mutações aleatórias, 417
Mutações de mudança de fase, **202***b*, **220**, 220*f*
Mutações de substituição de bases (pontuais), **202***b*, **219**-220, 219*f*
Mutações espontâneas, **220**
frequência de, 223, 232
Mutações neutras (silenciosas), 223
Mutações silenciosas (neutras), 219
Mutações, 218-225, **219**
adquiridas pelo vírus do Oeste do Nilo, 215*b*
aleatória, 223, 417
benéficas, 219, 223
Caso clínico, 205*c*, 220*c*, 224*c*, 228*c*
de mudança de fase, **202***b*, **220**, 220*f*
de troca de sentido, **219**, 220*f*
desvantajosas, 219
espontânea, **220**, 223, 232
evolução e, 223
fatal, 219
frequência de, 223
genotoxinas e, 224*c*, 228*c*, **427**-428
HIV e, 535, 536-537
na identificação de carcinogênicos químicos, **223**-225, 225*f*, 228*c*
na identificação de mutantes, 223, 224*f*, 225*f*
pontual (substituição de base), **202**b, **219**-220, 219*f*
radiação e, 222
relógio molecular e, **268**-269
reparo de, 222, 222*f*
resistência antibiótica e, 202*b*, 220, 223, 570, 572*f*, 573*b*
retrovírus e, 536-537, 543
seleção de métodos para identificação de mutações, 223
seleção positiva (direta) para identificação, **223**
sem sentido, **220**, 220*f*
silenciosa (neutra), 219
substituição de base (pontual), **202***b*, **219**-220, 219*f*
taxa de, **223**
tipos de, 219-220, 220*f*
transferência horizontal de genes para outras bactérias, 570, 573*b*
Mutagênese direcionada ao sítio, **241**
Mutagênese, direcionada ao sítio, **241**
Mutagênicos de mudança de fase, 221-222
carcinogênicos e, 222
Mutantes auxotróficos, **223**, 224*f*
Mutantes resistentes, antibióticos e, 571, 572*f*
mutilina, 555*t*
mutualismo, **393**, 393*f*, 777*f*
em liquens, 331
Mycobacterium abscessus, infecção por (Foco clínico), 193*b*
Mycobacterium avium, 139*b*
interleucina 12 para tratar, 471*b*
Mycobacterium avium-intracellulare, 540*t*, 685, 688, 702*b*
Mycobacterium bovis, 67*f*, 139*b*, 684-685, 702*b*
Mycobacterium intracellulare, 434*f*
Mycobacterium leprae
coloração álcool-ácida para identificação, 66
como micobactéria de crescimento lento, 193*b*
crescimento no sistema nervoso periférico, células da pele, 617
cultivo e, 160, 394
hanseníase causadas por, 394, 617-618, 632*b*
tatus utilizados para cultura, 160, 617
Mycobacterium lepromatosis, 617, 632*b*
Mycobacterium tuberculose, 500, 684, 684*f*, 702*b*
antibióticos para tratar, 559, 687
associada à Aids, 540*t*
coloração álcool-ácida para identificação, 66
como micobactéria de crescimento lento, 193*b*
desinfetantes e, 195
doenças causadas por (outras não TB), 395
experimento de Koch com, 394
fagócitos e, 421
fluorcromo auramina O para coloração, 57
parede celular rica em lipídeos de, 39
patogênese de, 685, 686*f*
período de incubação, 419*t*
poder sobreviver/multiplicar em fagócitos, 421, 452
portas de entrada, 418, 419*t*
resistência a biocidas químicos e, 195
resistência à dessecação e, 184
teste cutâneo para, 525, 685
teste da urease para identificação, 139*b*
teste PCRq para detecção rápida, 244
testes de eficácia a biocidas especialmente desenvolvidos para, 195
virulência e, 421
Mycobacterium ulcerans
doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
úlcera de Buruli causada por, 587*b*, 589
Mycoplasma capricolum, 253
Mycoplasma hominis, 757, 766*b*
Mycoplasma mycoides, 253
Mycoplasma pneumoniae, 311, 311*f*, 690, 690*f*
Mycoplasmatales, **311**
Myxococcales, **301**-302, 302*f*
Myxococcus fulvus, 302
Myxococcus xanthus, 54*b*, 54*f*, 301-302

N

NA (neuraminidase), proteínas espículas de *Influenzavirus*, 695-696, 696*f*
subtipos de vírus *influenza* A, 364*b*
NAATs (testes de amplificação de ácidos nucleicos), **281**
N-Acetilglucosamina (NAG), 80, 81*f*, 82*f*
quitina e, 96
NaCl. *Ver* Cloreto de sódio (NaCl)
NAD^+, 114*t*, **114**
como transportador de elétrons, 137*f*
na cadeia de transporte de elétrons, 119, 124, 125*f*
na fermentação, **127**-131, 131*f*
na fosforilação oxidativa, 118
na oxidação biológica, 118, 118*f*
no ciclo de Krebs, 123, 124*f*
NADH
na cadeia de transporte de elétrons, 119, 124, 125*f*
na fermentação alcoólica, 129, 131*f*
na fotossíntese, 134
na oxidação biológica, 118, 118*f*
no ciclo de Krebs, 123, 124*f*
reações de oxidação-redução e, 118, 118*f*
NADP oxidase, 461*c*
$NADP^+$, **114**
como coenzima no metabolismo celular, 114
como transportador de elétrons, 137*f*
na fotossíntese, 134, 136*f*
no ciclo de Calvin-Benson, 137*f*
NADPH
em neutrófilos (Caso clínico), 452*c*, 456*c*, 461*c*, 464*c*
na fermentação, 128
na fotofosforilação, 119, 135, 136*f*
na fotossíntese, 134, 136*f*
no ciclo de Calvin-Benson, 137*f*
Naegleria fowleri (ameba), 343*t*, 607*f*, 615*b*, 629, 629*c*, 629*f*
Naftifina, 556*t*, 564, 596
NAG (N-acetilglucosamina), 80, 81*f*, 82*f*
quitina e, 96
NAM (ácido N-acetilmurâmico), 80, 81, 81*f*, 82*f*, 83
Nanobactérias, 315
Nanômetro (nm), 52*t*, **52**
Nanons, **315**
Nanopatch (adesivo cutâneo), 498
Nanosferas, 256, 256*f*
Nanotecnologia, **256**, 256*f*
NaOH. *Ver* Hidróxido de sódio (NaOH)
Nariz, microbiota normal da, 1, 1*f*, 161, 392*t*, 582
Nascimento, relaxina modificada geneticamente e, 252*t*
Natamycin (pimaricina), 192, 600*b*
Natimorto, 311
National Childhood Vacina Injury Act (1986), 497
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), pesquisa de interleucina 12 por, 471*b*
Necator americanus, 351, 352*t*, 737*b*, 738
Necessidades nutricionais
de algas, 5
de bactérias, 4
de fungos, 4, 320*f*, 325
de helmintos parasitos, 343
de protozoários, 4-5, 338
micróbios classificados por padrões de, 136-140, 138*f*
Necrose, **646**
Needham, John, 6
Nefrite, 394
Neisser, Max, 9*f*

Neisseria gonorrhoeae, 296, 296*f*, 751-755, 755*f*, 766*b*
adesinas às células do hospedeiro e, 421
crescimento no interior de células epiteliais humanas, leucócitos, 421
dano direto às células do hospedeiro, 424
doença inflamatória pélvica causada por, 757
evasão do sistema complemento por, 459
fímbrias, colonização e doença, 79-80
gonorreia causada por, 296, **751**. *Ver também* Gonorreia
motilidade por contração da, 80
oftalmia neonatal e, 599*b*, **602**, **754**
período de incubação, 419*t*, 751
portas de entrada, 418, 419*t*, 755
proteases de IgA e, **423**
resistência à dessecação e, 184
resistência antibiótica de, 755, 756*b*
suscetibilidade hereditária a, 458
teste de oxidase para identificação, 132
variação antigênica na, **423**, 755
Neisseria meningitidis, 296
como patógeno oportunista, 393
como produtora de endotoxina, 429
fonte de ferro para, 461-462
meningite causada por, 296, 310*c*, 393, 410*f*, 423, 429, 610-611, 610*f*, 615*b*
proteases de IgA e, **423**
suscetibilidade hereditária a, 458
vacina, 494*t*
Neisseria meningitis. *Ver* Meningite meningocócica
Nematoda, 184, 343, 349, 352*t*. *Ver também* Nematódeos
Nematódeos 5, 319, **349**-351, 350*f*, 352*t*
temperaturas de congelamento e, 184
Nematódeos,184, 343, **349**-351, 350*f*, 352*t*
doenças tropicais negligenciadas e, 738-741
ivermectina eficaz contra, 567
temperaturas de congelamento e, 184
Neomicina, 555*t*, 560, 562
produzida por *Streptomyces fradiae*, 550*t*
Neuralgia pós-herpética, 592
Neurocisticercose, 352*t*, **736**
Neurossífilis, 760
Neurotoxinas, 426, 427*t*, 430, 432. *Ver também* Toxina botulínica
plasmídeos e *Clostridium tetani*, 231
produzidas por algas, 335, 433
produzidas por fungos, 432
produzidas por plânctons, 335
Neutralização, **505**-506
Neutrófilos, **446**, 446*f*, 447*t*, 452*c*
catelicidinas produzidas por, 462
coloração e, 446
defensinas produzidas por, 462
interferon gama e, 460
mutação genética relacionada à oxidase, 456*c*
na fagocitose de esporos de *Aspergillus*, 439*f*
na resposta inflamatória, 454*f*
nas infecções fúngicas, 452*c*, 456*c*, 461*c*, 464*c*
peptídeos antimicrobianos e, 462
Nêutrons, **25**, 25*f*
Nevirapina, 566
Niacina (ácido nicotínico), 114*t*
NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), pesquisa de interleucina 12 por, 471*b*
Nicho ecológico (amplitude de hospedeiros), espécies virais e, **363**
Niclosamida, 552*t*, 557*t*, 567
Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato. *Ver* $NADP^+$
Nicotinamida adenina dinucleotídeo. *Ver* NAD^+
Nifurtimox, 663
Nightingale, Florence, 408
NIH (National Institutes of Health, prioridades (doenças infecciosas reemergentes), 407
Nisina, 192
Nistatina, 596
Nitazoxanida, 567, 734
Nitrato de prata, 190, 196*t*, 602
Nitrato, 192, 196*t*. *Ver também* Nitrito
bactérias *Pseudomonas* e fertilizantes nitrogenados, 298
como conservantes de alimentos, 192, 196*t*
importância para a agricultura, 294
respiração anaeróbia e, 126, 132*t*
Nitrato/nitrito de sódio
como conservantes de alimentos, 192, 196*t*
como conservantes de carnes, 192
Nitrificação, 294, **774**-775, 775*f*
Nitrito, 192, 196*t*. *Ver também* Nitrato
como conservantes de alimentos, 192, 196*t*
como fonte de energia, 139, 294
respiração anaeróbia e, 126, 132*t*
Nitrogenase, 775-776
Nitrogênio (N)
atmosférico, vida e, 293
cianobactérias e, 14, 154
configuração eletrônica, 26*t*
em compostos orgânicos, 34
fontes de, 154
necessidades de crescimento microbiano, 154
pseudomonas do solo e, 298
respiração anaeróbia e, 126, 132*t*
símbolo/número atômico/peso atômico, 26*t*
Nitrosaminas, **192**
Níveis atmosféricos de oxigênio
algas planctônicas fotossintéticas e, 337
cianobactérias fotossintéticas e, 303
Nix (remédio para piolhos), 598
nm (nanômetro), 52*t*, **52**
métrico/equivalente nos Estados Unidos, 52*t*
NMP (número mais provável), método, **169**, 170*f*, 782
NNRTIs (inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos), 543
Nocardia asteroides, infecção pulmonar causada por, 313
Nódulos linfáticos, 448, 448*f*, 449, 481*c*, 638-639, 639*f*
inchados (bubões), 633, 649
sítio de ativação das células T, células B, 448, 638-639
Nódulos radiculares, **776**, 777*f*
Nofloxacina, 555*t*
Nome das espécies (epíteto específico)
de vírus, **272**
definido, **2**, **269**, 271*f*
eucariotos vs. procariotos, 270
Nomenclatura
binomial, **269**-270
científica, 2-3, 4*t*, 269-270
Nomenclatura binomial, **269**-270
Nomenclatura científica, 2-3, 4*t*, 269
Nomes para microrganismos vivos. *Ver* Nomenclatura científica
Norfloxacina, 562
Norovirus, 365*t*
Norovírus, **732**, 733*b*, 746*f*
recorrência de surtos (Caso clínico), 178*c*, 192*c*, 194*c*, 195*c*
surto rastreado por meio da genômica (Foco clínico), 259*b*
Northern blotting, 511n
Nosema, 329*t*
Novo Nordisk Biotech, 3*b*
Noxafil (posaconazol), 564
Nozes (cultivo), alergias alimentares e, 521
NRTIs (inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos), 543
Núcleo
células procarióticas e, 96*t*
de átomos, **25**, 25*f*
de células eucarióticas, 73, 95*f*, 96*t*, **98**-99, 99*f*
em bactérias *Gemmata obscuriglobus*, 268, 306, 306*f*
Nucleoide
de células bacterianas, 90
de células procarióticas, 76*f*, **90**
de *Gemmata obscuriglobus*, 306*f*
Nucléolos/nucléolo, 95*f*, **98**, 99*f*
Nucleoplasma, 102
evolução e, 266, 266*f*, 268
Nucleoproteínas, 43
Núcleos de gotículas, 399
Nucleosídeos, **45**
análogos de nucleosídeos e, 221, 221*f*
nucleosídeo trifosfato, 206, 208*f*
Nucleossomo, 98
Nucleotídeo adenina, 44*f*, 45, 46
Nucleotídeo de timina, 44*f*, 45
Nucleotídeos de pirimidina, **45**
biossíntese de, 114*t*, 142, 142*f*
Nucleotídeos purina, **45**
biossíntese de, 114*t*, 142, 142*f*
Nucleotídeos, 44*f*, **45**, 204
análogos de nucleosídeos e, **221**, 221*f*
bases nitrogenadas (adenina/timina/citosina/guanina) e, 204
biossíntese dos, 142, 142*f*
mutações e, 219-222. *Ver também* Mutações
na replicação do DNA, 205-209, 207*f*, 208*f*
porinas e, 81
RNA, 209, 210, 210*f*
Número atômico, **25**
de elementos comuns, 26*t*
Número de *turnover* de enzimas, **113**
NutraSweet (aspartame), 803
Nutrientes, valor da glicose como, 118

O

O, polissacarídeo, **81**, 82*f*, 459
Ocular (lente), **53**, 53*f*
O-fenilfenol, 187*f*, 188, 188*f*
Oftalmia neonatal, 190, 196*t*, 418, 599*b*, **602**, **754**
Óleo de imersão, 55, 56*f*
índice de refração e, 55, 56*f*
Óleo, armazenado por diatomáceas, 333*t*, 337
Olho róseo/olho vermelho (conjuntivite), 599*b*
Olhos
aparato lacrimal/lágrimas produzidas por, 443-444, 443*f*
doenças microbianas dos, 599-602, 599*b*
infecções
bactérias *Moraxella* e, 298
ceratite fúngica, 600-601*b*
TASS, 418*c*, 424*c*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
microbiota normal do, 392*t*
Olhos vermelhos/olhos róseos (conjuntivite), **599**-600, 599*b*
Oligoadenilato sintase, 460
Oligoelementos, **154**
crescimento microbiano e, 154
enzimas de ativação e, 113
Olmos, doença do olmo holandês e fungo *Ceratocystis ulmi*, 331
Omalizumabe (Xolair), 520
OMS. *Ver* Organização Mundial de Saúde (OMS)
Oncocercariose (cegueira do rio), 622*t*
Oncogenes, **381**, 431
Oncovírus. *Ver* Vírus oncogênico (oncovírus)
Ondas sonoras, microscopia de varredura acústica e, 59, 60*f*, 64*t*
onicomicose (tínea ungueal), **596**
ONPG (*o*-nitrofenil-β-D--galactopiranosida), 783
Oocistos, **338**, 340
de *Cryptosporidium*, 347*b*, 347*f*, 734, 784
de protozoários, resistência a biocidas químicos, 195
de *Toxoplasma gondii*, 340, 663*f*, 664

Índice

Oomicota (fungos aquáticos), 333*t*, 335-336, 336*f*
Oomicotos, 335-336
  como decompositores de água doce, 335, 336*f*
  como parasitos de plantas, 336
OPA (orto-ftalaldeído), 192
Opa (proteína), **421**
  bactérias gonocócicas e, 755
  Neisseria gonorrhoeae e, 423
Operador, **216**, 216*f*, 217*f*
Óperon *lux*, biossensores bacterianos e, 783*b*
Óperons de indução, **202***b*, **216**, 216*f*
Óperons de repressão, **202***b*, **216**, 217*f*
Óperons, **216**, 216*f*, 217*f*
  de indução, **202**b, **216**, 216*f*
  de repressão, **202**b, **216**, 217*f*
Opistótonos, 613, 613*f*
Opsoninas, 450
Opsonização (aderência imune), **450**
  evasão microbiana de, 458
  fagocitose e, 450
  na ligação antígeno-anticorpo, **478**, 478*f*
  nas vias de ativação do complemento, 456, 457, 458, 459*f*
Ordem (taxonômica), definida, **270**, 271*f*
Ordenhas, desinfetantes usados na, 189
Orelha de nadador (otite externa), 587*b*, **588**
Organelas envoltas pela membrana, em células eucarióticas *vs.* procarióticas, 73
Organelas, 73, **98**-102. *Ver também estruturas específicas*
  células procarióticas e, 96*t*, 267*t*
  de apicomplexos, 340
Organismos, 264. *Ver também* Micróbios/microrganismos
  classificação de, 269-285
    métodos, 272-285
  identificação de, 272-285
  nomenclatura científica para, 2-3, 4*t*, 269-270
  relações evolutivas entre, 265-268, 266*f*, 272*f*
Organização Mundial de Saúde (OMS)
  classificação de doenças por, 319
  na tuberculose multirresistente a fármacos, 17
  pandemias globais e, 16
  prioridades para doenças infecciosas emergentes, 407
  redução de doenças tropicais negligenciadas até o ano 2020, 622-623*b*
Organotróficos (heterotróficos), **136**
  meio complexo para crescimento, 159*t*
Orifícios nasais
  microbiota normal das, 1, 1*f*, 161, 392*t*, 582
  secreções, estafilococos nos, 309, 582
Ornithodorus (carrapato), como vetor para febre recorrente, 353*t*
Ornitose (psitacose), 306, 400*t*, **691**-692, 691*b*
  Caso clínico, 676*c*, 692*c*, 693*c*, 695*c*, 698*c*, 701*c*
  como doença infecciosa de notificação, 410*f*
  reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
Orofaringe, microbiota normal da, 392*t*
Orquite, 725
Orthomyxoviridae, 366*t*
Orthopoxvirus, 363*f*, 365*t*, 591
Ortoclono OKT3, 252*t*
Orto-ftalaldeído (OPA), 192
Ortomixovírus, 380
Oseltamivir (Tamiflu), 556*t*, 566, 698
Ósmio, utilizado na coloração de amostras, 60
Osmose, **88**-89, 88*f*, 89*f*
Osteomielite, 395
Osteoporose, interferon-beta (Actimmune) para tratar, 461
Otite externa (orelha do nadador), 587*b*, **588**
Otite média, **679**-680, 680*f*, 681*b*
  Estreptococcus pneumoniae como causa de, 679, 681*b*
  Estreptococcus pyogenes como causa de, 679
  Haemophilus influenzae como causa de, 679, 681*b*
  Moraxella catarrhalis como causa de, 679
Ouro
  usado em canhões de genes, 245
  usado na coloração de amostras, 60
Ovários, 747, 748*f*
Ovide (malationa), 598
Ovinos
  antraz e, 309
  doença do tremor epizoótico em, 383, **630**
  modificados geneticamente para produzir medicamentos, 251
Ovos
  alergias alimentares e, 521
  crus, *Salmonella tennes. Ver* Surto, 285*c*
  embrionados, para crescer vírus, 367, 367*f*, 506
Ovos embrionados
  para cultivar vírus animais, 367, 367*f*
  vírus *influenza* crescidos em, para fabricar vacinas, 496*f*
Oxacilina, 554*t*, 557*f*, 558
Oxalato descarboxilase, 113*t*
Oxamniquina, 670
Oxazolidinonas, 555*t*, 562, 575
  resistência à vancomicina e, 562
Oxidação biológica, 117-118, 118*f*. *Ver também* Reação redox (reação de oxidação-redução)
Oxidações celulares, 117, 117*f*, 118*f*
Óxido nítrico, 450
Óxido nitroso
  emissões, fertilizantes de nitratos com inibidores microbianos e, 771
  respiração anaeróbia e, 126
Oxigênio (O_2)
  algas fotossintéticas de plânctons e, 337
  algas planctônicas e, 337
  cianobactérias fotossintéticas e, 303
  como aceptor final de elétrons, 132*t*, 138*f*
  como composto inorgânico, 31
  como gases venenosos, 154, 155-156
  configuração eletrônica, 26*t*
  crescimento bacteriano e, 154-156, 155*t*
  crescimento microbiano e, 154-156, 155*t*
  em compostos orgânicos, 34
  formas tóxicas de, 155-156, 450
  meio de redução para crescimento de anaeróbios, 159, 159*f*
  número atômico/peso atômico, 26*t*
  passagem pela membrana plasmática por difusão simples, 87
  processos fotossintéticos e, 133, 136*f*, 137, 138*t*, 337
  singlete, 59, **155**
  teoria da geração espontânea e, 6
Oxigênio molecular (O_2), 31, 132*t*
Oxigênio singlete, **155**, 450
  luz solar e, 185
Oxitetraciclinas (Terramicina), 555*t*, 560-561
Oxiúros (*Enterobius vermicularis*), 350, 350*f*, 352*t*, 737*b*, **738**
OxyPlate, placas de Petri, 159
Ozonação, oocistos de *Cryptosporidium* oocistos destruídos por, 734
Ozônio, **155**
  como desinfetante, 194, 197*t*
  em plantas de tratamento da água, 784*f*, 785

P

PAA/ ácido peroxiáctico (ácido peracético), 194, 197*t*
PABA (ácido *para*minobenzoico), **553**, 563
  modo de ação de TMP-SMZ e, 563, 563*f*
  sulfonamidas e, 115-116, 553
Pacientes com queimaduras
  fator de crescimento epidérmico modificado geneticamente para tratar, 252*t*
  infecções por *Pseudomonas* e, 297
  sulfadiazina de prata para tratar, 563
  suscetibilidade à infecção associada a cuidados de saúde e, 404
Pacientes com transplante renal, defesas corporais inatas prejudicadas e, 455
Pacientes de transplantes cardíacos, defesas inatas comprometidas de, 455
Pacientes em diálise, com risco de sepse gram-positiva, 640
Pacientes imunocomprometidos
  parvovírus humano B19 e, 365*t*
  Pneumocystis pneumonia e, 406*t*
  suscetibilidade associada a cuidados médicos e, 404
Padrões de movimentos de bactérias, 78, 79*f*
Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), **442**, 450, 451*f*, 472
Paecilomyces fumosoroseus, 330
Paenibacillus polymyxa, polimixina derivada de, 550*t*
Paenibacillus, exibindo um comportamento de agrupamento bacteriano, 54*b*, 54*f*
Painel de testes TORCH, **767**
Países em desenvolvimento, doenças parasitárias e, 319
Palivizumabe (Synagis), 695
Pálpebras, 443, 443*f*
Pamoato de piantel, 557*t*
Pamoato de pirantel, 738
PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), **442**, 450, 451*f*, 472
Panelas de pressão, 180, 181-182
Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE), 382, 383*t*, 396, **594**
Pão (centeio), fermentação e, 132*t*
Pão de centeio, fermentação e, 132*t*
Papagaios, como reservatórios de infecção, 400*t*
Papel de litmus, extraído de liquens, 331
Papillomavirus, 365*t*. *Ver também* Papilomavírus humano (HPV)
Papillomavirus, verrugas causadas por, 590
Papilomavírus humano (HPV), 365*t*, 381, 756, 766*b*
  cânceres do colo uterino causados por, 381, 383*t*, **763**-764
  vacinas, 381, 494*t*, 496, 764
  verrugas causadas por, 365*t*, 376, 587*b*
    verrugas genitais, 763-764, 763*f*, 766*b*
Papovaviridae, 365*t*, 374*t*, 376
  como um vírus oncogênico, 381
  como vírus DNA, 376
  multiplicação de, 374*t*, 375*f*
Papovavírus, 374*t*, 375*f*, 376
Pápulas (lesões), **581**, 582*f*
Pápulas, 521
Parabasalidas, 343*t*
parabenos, 196*t*
Paracoccus denitrificans, no ciclo do nitrogênio, 775*f*
Paragonimíase, 352*t*
Paragonimus kellicotti, 345, 346*f*
Paragonimus spp., 345, 352*t*
paralisia
  flácida, causada por toxina botulínica, 614
  poliomielite e, 618, 632*b*
  vírus do Oeste do Nilo síndrome semelhante à poliomielite, 626
Paralisia flácida, causada por toxina botulínica, 614
Paramecium multimicronucleatum, 59*f*
Paramecium, 57*f*, 58*f*, 59*f*, 60*f*, 62*t*, 63*t*, 64*t*, 337, 338*f*, 342*f*
Paramyxoviridae, 366*t*

Paramyxovirus, 366*t*, 380
Parasitismo, **393**. *Ver também* Parasitos
Parasitologia, **12**
Parasitos animais multicelulares, 5
Parasitos de transmissão sanguínea, 319
Parasitos do sangue (hemoflagelados), 319, **338**, 664*c*, 669*f*
Parasitos intestinais, 319, 346-351, 352*t*
  nematelmintos, **349**-351, 350*f*, 352*t*
  platelmintos, 345*f*-346*f*, 346-349, 348*f*, 349*f*, 352*t*
  protozoários, 338, 339*f*, 343*t*
  tênias, **346**-349, 352*t*
Parasitos intracelulares
  vírus como, 272, 359*t*, **359**
Parasitos intracelulares obrigatórios
  protistas como, 270
  vírus como, 272, **359**
Parasitos, 4, **140**
  animais, 5
  células *natural killer* (NK) que podem atacar, 484
  coevolução entre hospedeiros e, 417
  de plantas
    oomicotos, 336
    viroides, **384**, 384*f*
    vírus, 383-385, 385*t*
  humano, 337-342
  intestinal, 319, 338, 339*f*, 343*t*, 346-351, 352*t*
  mecanismos patogênicos de, 433
  principais grupos de, 5
  protozoários. *Ver* Protozoários parasitos
  sangue, 319, **338**, 664*c*, 669*f*
  transmissão biológica de doenças e, 401, 402*t*
  vermes (helmintos). *Ver* Helmintos parasitos
  vetores e, **351**-353, 352*t*
  vírus como, 272, 359, 359*t*
Paredes celulares
  atípicas, 83
  de algas, 80, 96, 333*t*
  de arqueias, 83, 96*t*, 267*t*
  de bactérias, 39, 66, 80-85, 82*f*, 96*t*, 267*t*, 313, 321*t*
  de fungos, 37, 80, 96, 321*t*, 556*t*, 564
  de leveduras, 96
  de plantas, 80
  de procariotos, 73, 76*f*, 77, 78*f*, 80-85, 96*t*
  do bacteriófago T-par, 369-371, 370*f*
  estruturas internas às, 76*f*, 83-94
  eucarióticas, 73, 80, 95*f*, 96-97, 96*t*, 267*t*, 321*t*
  inibidores de síntese (antimicrobianos), 551-552, 552*f*, 554-559, 554*t*, 556*t*, 557*f*
  inserindo DNA estranho através de, 245, 246*f*
  mecanismo de coloração de Gram e, 83, 84*t*
  patogenicidade e, 421, 434*f*
Parênquima, no reparo de tecidos, 454*f*, 455
Pares de bases complementares, 45, 204
  extremidades adesivas de fitas de DNA e, 242, 242*f*
  replicação do DNA e, 205-209, 207*f*-208*f*, 210*f*
Pares de bases, **204**
Paresia, 760
ParM, no citoesqueleto de procariotos, 90
Paromomicina, 667
Partenogênese, 297*b*
Partícula de Dane, 727, 727*f*
Partículas esféricas, 727, 727*f*
Partículas filamentosas, 727, 727*f*
Partículas infecciosas proteináceas (príons), **383**, 384*f*
Parvoviridae, 365*t*, 374*t*
Parvovírus
  DNA e, 46*t*
  parvovírus B19
    antígeno P e, 373
    infecção, 468
    testes de anticorpos, 468
Parvovírus humano B19, 365*t*
  quinta doença causada por, 584*b*, **595**
Pássaros
  calopsitas como animais de estimação e *Chlamydophila psittaci*, 692*c*, 693*c*, 695*c*, 698*c*, 701*c*
  como reservatórios de infecção, 329*t*, 400*t*
  para o vírus do Oeste do Nilo, 17, 215*b*, 400*t*
  subtipos do vírus da *influenza* A e, **16**, 364*b*
Pasteur, Louis, 7-8, 8*f*, 9, 9*f*, 10, 176, 182, 493
Pasteurella multocida, 275*b*, 301, 649*b*
  mordeduras de animais e, 646-647
Pasteurellales, **301**
Pasteurização de curto prazo a altas temperaturas (HTST), **182**
Pasteurização, **8**, **182**, 186*t*
  irradiação para, 797
Patogênese, **390**
Patogenicidade, **418**
"patógeno Teflon," *Treponema pallidum* como, 759
Patógenos oportunistas, 291*t*, **393**, 445, 550
  encontrada em golfinhos, 275*b*
  infecções fúngicas, **329**-330, 329*t*
  microbiota comensal e, 445
Patógenos vegetativos
  água em ebulição/fluxo de vapor para destruir, 180, 181*t*, 186*t*
  desinfecção para controlar, 177, 177*t*
  fornos de micro-ondas e, 185
Patógenos, **389**. *Ver também* Patógenos oportunistas
  biossensores bacterianos para detectar, 783*b*
  primeira linha de defesa contra, 442-445, 463*t*. *Ver também* Imunidade
  segunda linha de defesas do hospedeiro, 446-464, 463*t*. *Ver também* Imunidade
Patologia (ciência da), **390**
  objetivos/áreas de estudo, 390
Patos, vírus da *influenza* A e, 16
PCR de transcrição reversa (RT-PCR), 243
  para rastreamento de infecção por HIV, 245*c*
  utilizada para confirmar surtos de norovírus, 259*b*
PCR em tempo real, 243, 281
PCR quantitativo (PCRq), 243, 244
PCR. *Ver* Reação em cadeia da polimerase (PCR)
PCRq (PCR quantitativa), 243, 244
PCR-RT. *Ver* PCR de transcrição reversa (PCR-RT)
Pé de atleta (*Tinea pedis*, 564, 565, **596**, 596*f*
Pectina, 258, 258*t*
  na parede celular de diatomáceas, 333*t*, 335
Pecuária. *Ver também Animais específicos*
  antibióticos na alimentação animal, 552*t*, 561, 573*b*
  anti-helmínticos (ivermectina) para tratar, 567
  como reservatório de infecção, 400*t*
  hormônio de crescimento bovino e, 258, 258*t*
  sepse causada por *Pasteurella* no gado, 301
Pediculose (piolho), 351, 353*t*, 587*b*, **598**, 598*f*
  da cabeça, ivermectina eficaz contra, 567
  doença Lyme e, 307
  Pediculus e, 351*f*, 353*t*
    Pediculus humanus capitis e, 587*b*, 598, 598*f*
    Pediculus humanus corporis, 353*t*, 402*t*, 598, 653
  sucção, 353*t*
  tifo transmissível por, 293
  tratamentos para, 598
Pediculus humanus capitis (piolho da cabeça), 587*b*, 598, 598*f*
Pediculus humanus corporis (piolho humano), 353*t*, 598, 653
  tifo, febre recorrente transmissível por, 353*t*, 402*t*
Pediococcus, embutidos e, 132*t*
PEES. *Ver* Panencefalite esclerosante subaguda (PEES)
Peginterferon, para tratar hepatite C, 728*b*
Peixes
  alergias alimentares e, 521
  e nematódeos anisaquinos e, 351, 352*t*
  Gambierdiscus toxicus e, 335
  infecções por cestódeos, 736
  Karenia brevis e, 335
  marés vermelhas e, **335**
  mortos por algas marinhas tóxicas, 335
  Pfiesteria e, 335
Pelagibacter ubique, 292, 781
Pele, **442**, 443*f*, 579-599
  acidez da, 444
  bactérias *Propionibacterium* na, 312
  capacidade de regeneração da, 455
  como barreira física para patógenos, 442-445, 443*f*, 463*t*, 575, 579
  como porta de entrada, 418, 419*t*, 434*f*
  como porta de saída, 434, 434*f*
  como primeira linha de defesa, 440*b*, 442-443, 463*t*
  doenças microbianas da, 579-599
    bacterianas, 443, 581-590
    estafilocócicas, 2*c*, 15*c*, 17*c*, 18*c*, 19*c*, 309, 581-584, 582*f*, 583*f*
    estreptocócicas, 395, 584-586, 585*f*
    fúngicas, 595-597
    infestações parasitárias, 597-599
    larvas de ancilostomídeos e, 418
    micoses cutâneas e, 329, 329*t*
    virais, 590-595
  estrutura da, 580, 580*f*
    derme, **442**, 443*f*, **580**, 580*f*
    epiderme, **442**-443, 443*f*, 463*t*, **580**, 580*f*
  exantemas. *Ver* Exantemas
  função da, 575, 579, 580
  glândulas sudoríparas e perspiração, 444-445, 580*f*
  impermeável à água por queratina, 580
  infecções transmissíveis a partir da, 434
  interrompida, suscetibilidade a infecções, 404, 443
  lesões, 581, 582*f*
  micróbios comensais da, 444
  microbiota normal da, 309, 392*t*, 580-581
    imunidade inata e, 443, 445
  neoplasias, luz UV e, 222
  perspiração disseminando micróbios a partir da superfície, 444
  pH da, 444, 581
  produtos químicos que protegem, 444-445, 463*t*
  queratina e, 329*t*, **329**, 392*t*, **443**, 443*f*
  reações de hipersensibilidade retardada e, 525-526, 525*f*, 526*f*, 527*b*
  sebo e, 444, 580, 580*f*
  sistema imune e, 442-445, 463*t*
Peles de animais, *B. anthracis* infecções e, 40*c*, 42*c*, 46*c*
Películas
  de euglenoides, 338, 339*f*
  de protozoários, 96, 338
Pênfigo neonatal (impetigo do recém-nascido), **583**

Penhascos Brancos de Dover, como colônias fossilizadas de protistas marinhos, 268
Penicilina benzatina, 557, 558*f*, 760
  para sífilis, 766*b*
Penicilina G benzatina, 642
Penicilina G, 550, 552*t*, 554*t*, 557, 557*f*, 558*f*
Penicilina suína, 557, 558*f*
Penicilina V, 554*t*, 557, 557*f*
Penicilina, 11, 11*f*, 72, 550*t*, 551*f*, **554**-558, 557*f*
  associados a inibidores de β-lactamase, 558
  bactérias gram-negativas e, 81, 84*t*, 85
  bactérias gram-positivas e, 66, 84*t*, 85, 550
  barreira hematencefálica e, 608
  como metabólito secundário de fermentação industrial, **802**
  como um hapteno, **472**, 520
  de amplo espectro, 558
  derivada do metabolismo microbiano, 109*b*
  descoberta da, 11, 11*f*, 548
  destruição ou inativação enzimática da, 570-571
  espectro de atividade e, 552*t*, 557-558
  estrutura das cefalosporinas comparadas à, 559*f*
  estrutura de, 557*f*
  história da, 549
  modo de ação, 81, 82*f*, 84, 85, 551-552, 551*f*, 552*f*, 554
  natural, **554**-557, 557*f*
  Neisseria gonorrhoeae resistente à, 756*b*
  para sepse puerperal, 643*b*
  para sífilis, 766*b*
  para tratamento de febre da mordedura de rato, 647
  peptidoglicanos e, 82*f*, 97, 551-552
  produzido pelo fungo *Penicillium*, técnicas de rDNA e, 241
  reações alérgicas à, 472, 520, 527*b*
    dessensibilização e, 520
  resistência à penicilinase, 558
  resistência à, 17, 309, 558, 558*f*, 756*b*
  retenção de, 557, 558*f*
  semissintética, 557*f*, **558**
  sinergismo com estreptomicina, 574
  tetraciclina e, antagonismo entre, 574
Penicilinas naturais, **554**-557, 554*t*, 557*f*
Penicilinas resistentes à penicilinase, 558
Penicilinas semissintéticas, 554*t*, 557*f*, **558**
Penicilinases (β-lactamases), 17*c*, 557, 558, 558*f*
Penicillium chrysogenum, antibióticos penicilina derivados de, 4*t*, 11, 549, 550*t*
Penicillium griseofulvum, antibiótico griseofulvina derivado de, 550*t*, 565
Penicillium notatum, 549
Penicillium, fungos, 799
Pênis, 747, 748*f*
Pentadecacatecol, 525
Pentamidina isotionato, para tratar pneumonia por *Pneumocystis*, 565
Pentamidina, 632*b*
  para doença do soro africana, 627
Pentoses, 36
PEP (ácido fosfoenolpirúvico), 90
PEP (profilaxia pós-exposição), raiva e, **621**
Peptidases, 131
Peptídeoglicano (mureína), 4, 36, **80**, 82*f*, 86*f*
  biossíntese de, 140*f*, 141
  dano aos lisossomos, 83, 84*t*, 444-445
  em eucariotos vs. procariotos, 73, 96*t*, 97
  fungos e, 321*t*
  na parede celular de bactérias, 78*f*, 80, 81, 82*f*, 83, 84, 84*t*, 85, 321*t*, 428
    gram-negativas, 81, 82*f*, 84*t*
    gram-positivas, 66, 81, 82*f*, 84*t*, 442
  na parede celular de procariotos, 73, 96*t*
  parede celular de arqueias e, 265, 314
Peptídeos antimicrobianos (AMPs), **462**-463, 463*t*, 575
Peptídeos catiônicos. *Ver* Peptídeos antimicrobianos (AMPs)
Peptídeos, 81
Peptonas, meio de cultura complexo e, 159, 159*t*
Pequeno espectro de atividade microbiana, **550**, 552*t*
Percevejos
  barbeiros, 338, 343*t*, 352*f*, 353*t*, 402*t*, 662
  verdadeiros, 353*t*
Percevejos verdadeiros, 353*t*
Perda auditiva, causada por antibióticos aminoglicosídeos, 560
Perda de autotolerância em doenças autoimunes, **526**
Perfis de ácidos graxos (FAME), **279**
Perforinas, **448**, **483**
Pericárdio, 641
Pericardite, **641**, 643*b*
Peridinium, 335*f*
Período convalescente (recuperação), **398**, 398*f*
Período de convalescência nas doenças infecciosas, **398**, 398*f*
Período de declínio em doenças infecciosas, **398**, 398*f*
Período de doença em doenças infecciosas, **398**, 398*f*
Período de eclipse na multiplicação viral, 369*f*, **371**, 373
Período de incubação das doenças infecciosas **398**, 398*f*, 419*t*
Período prodrômico em doenças infecciosas, **398**, 398*f*
Periodontite, **711**-712, 711*f*
Periplasma, 81
Peristalse, **444**, 463*t*
  na resposta a toxinas microbianas, 444
Peritonite, 306, 395, 408, 641
Permeabilidade
  aumentada, **453**
  dos vasos sanguíneos na resposta inflamatória, 453, 454*f*
  seletiva, **86**
Permeabilidade seletiva (semipermeabilidade), **86**
Permeases. *Ver* Proteínas transportadoras
Peroxidase, 3*b*, **155**
Peróxido
  como alvejante, cloro vs., 3*b*
  leveduras na produção de, 3*b*
Peróxido de benzoíla, 155, 194, 589
Peróxido de hidrogênio
  catalase e, 101, **155**, 194
  como antisséptico, 194, 196*t*, 197*t*
  como desinfetante, 194, 196*t*, 197*t*
  enzimas de peroxissomos e, 101
  magnetossomos podem decompor, 92
  na esterilização do plasma, 193, 197*t*
  NADPH e, 452*c*, 456*c*, 461*c*
  para acondicionamento asséptico, 194, 197*t*, **797**
  toxicidade e, 101, 155, 450
Peroxigenos, **194**, 197*t*
Peroxissomos, 95*f*, **101**
Perspiração, **444**-445, 580, 580*f*
  como defesa contra patógenos, 463*t*
Peso atômico, **25**
  de elementos comuns, 26*t*
Peso molecular, **29**
Peso seco, como medida do número de bactérias, 172
Pesquisa imunológica, **532**
Pesquisa, médica, importância da tecnologia do rDNA para, 251
Peste bubônica, **649**, 649*f*, 650*b*
Peste pneumônica, **651**
Peste septicêmica, **651**
Pestes, 353*t*, 434, **647**-651, 649*f*, 650*b*
  agente causador/artrópode vetor, 402*t*
  bubônica, **649**, 649*f*, 650*b*
  cápsulas bacterianas, virulência e, 421
  como arma biológica, 648*b*
  como doença infecciosa de notificação, 410*f*
  como doença zoonótica, 400*t*
  distribuição do, nos Estados Unidos, 651*f*
  pneumônica, **651**
  portas de entrada, 419
  pulga do rato (*Xenopsylla*) como vetor, 353*t*, 402*t*, 648-649
  reservatórios de infecção para, 400*t*
  septicêmica, 650*b*, **651**
  transmissão por, 400*t*
  vacina, 651
  Yersinia pestis como causa de, 300, 400*t*, 421, 648, 650*b*
Pesticidas, temas de segurança , 260
Pestivirus, 365*t*
Petri, Julius, 9*f*
Pfiesteria, 335, 343*t*
PG (poligalacturonase), 258
pH, 33-34, 33*f*
  atividade desinfetante e, 187
  atividade enzimática e, 114-115, 115*f*
  crescimento microbiano e, 34, 152
  escala, **33***f*
  extrema, arqueia acidófila e, 314
PHA (poli-hidroxialcanoato), 778
  como alternativa biodegradável para o plástico, 3*b*
Phaeophyta (algas), características de algas marrons, 333*t*
pHisoHex, 188
Phlebotomus (flebótomo), leishmaniose e, 343*t*, 667
Photobacterium, 783*b*
Photoblepharon palpebratus, 781
Physarum, 345*f*
Phytophthora spp., 336
Pia-máter, 608, 609*f*
Picadas de flebótomos, leishmaniose e, 343*t*, 667
Picadas de inseto
  mosca dos cervos, 352*f*, 353*t*, 642, 650*b*
  mosquito flebótomo, leishmaniose e, 343*t*, 667
  pulgas, 293, 300, 353*t*, 400*t*
  Rickettsia e, 293
Picles
  fermentação de ácido láctico e, 800
  pH e, 152
Picômetro, 52*t*
Picornaviridae, 365*t*, 374*t*, 376, 376*c*, 377*f*
Pielonefrite, **749**, 750*b*
Pigmentos
  bacterianos, proteção contra luz solar e, 185
  de algas, 333*t*, 334
  fotossintéticos, 135, 137*f*, 333*t*
Pigmentos fotossintéticos, 135, 137*f*
  como fonte de energia, 137*f*
  de algas, 333*t*, 334
Pili de conjugação (sexo), **80**, 228, 229*f*, 230
pili sexuais (*pili* de conjugação), **80**, 228, 229*f*, 230
  de entéricos, 229*f*, 299
pili/pilus, 76*f*, **80**
  pili de conjugação (sexuais), **80**, 228, 229*f*, 230
Pilinas, 79
"pílulas de fezes," 519*b*, 519*f*
Pimaricina (Natamicina), 192, 600*b*
Pinocitose, 90, 97
Piocianina, **588**
Piolho de cabeça, ivermectina eficiente contra, 567
Piolhos (pediculose), 351, 352*f*, 353*t*, 587*b*, **598**, 598*f*
  cabeça, ivermectina eficiente contra, 567, 598
  doença de Lyme e, 307

Pediculus e, 352*f*, 353*t*
Pediculus humanus capitis, 587*b*, 598, 598*f*
Pediculus humanus corporis, 353*t*, 402*t*, 598, 653
sugadores, 353*t*
tifo (epidêmico) e, 293
tratamentos para, 598
Piolhos sugadores, 353*t*
Piritiona de zinco, 190
fechos, feitos por micróbios, 3*b*
Pirogênio endógeno. *Ver* Interleucina 1 (IL-1)
Piscinas
cloro utilizado para desinfetar, 189
conjuntivite por, 602
exantemas e, 586-588, 595*c*, 597*c*, 603*c*
otite externa e, **588**
Piscinas aquecidas/saunas, exantemas e, 588
PLA (polilactídeo), 778
Placa (dentária/dental), 107, 420, 421, 430, **709**-710
biofilmes e, 77, 156, 420, 709
Placa arterial, microscopia acústica para estudar, 59, 64*t*
Placa de base, de um bacteriófago T-par, 370*f*
Placa dentária, 107, 421, **709**-710
como biofilme, 77, 156, 420, 709
dextran, *Actinomyces, Streptococcus mutans* e, 420, 430, 709
Placas (príons), 383
Placas (virais), **363**, 367*f*
unidades formadoras de placas (UFP), **363**
Placas de cultura/placas de Petri, 158, 159*f*
Placas de microtitulação, 504, 504*f*, 509, 510*f*
Placas de Petri, 158
Placas de Petri/placas de cultura, 158, 159*f*
Placas de Peyer, 448*f*, 449, **479**
células M e, **479**, 479*f*, **712**
Placas na tipagem de fagos, 279, 280*f*
Placebo, na epidemiologia experimental, 409
Planctomicetos, 291*t*, 306, 306*f*
Planctomycetacia, 291*t*
Plâncton (dinoflagelados), 266*f*, 333*t*, **335**, 335*f*, 343*t*
bactérias planctônicas, biofilmes e, 156
fotossíntese de e suprimento de oxigênio da Terra, 337
proliferação e águas poluídas, 337
Plantas cultivadas
modificação genética e, 257-258, 258*t*
tomates MacGregor, 258
Plantas modificadas geneticamente, 250, 256-258, 257*f*, 258*t*
Plantas verdes, como fotoautotróficos, 137, 138*f*
Plantas/animais extintos, extração de DNA e, 256
Plaquetas sanguíneas
histamina presente nas, 453
púrpura trombocitopênica e, 524, 524*f*
quinino e, **524**, 524*f*
Plaquetas, **446**, 446*f*
histamina presente em, 453, 454*f*
trombocidina produzida por, 462
Plasma sanguíneo, **446**, 462*b*, 638
substituto, dextrano como, 37
tratamento de inativação de vírus do, 730*b*
Plasma, **193**
do sangue, **446**, 462*b*, 638
Plasmídeo de resistência R100, 232, 233*f*
Plasmídeos conjugativos, **230**, 230*f*
Plasmídeos de dissimilação, **230**
Plasmídeos recombinantes, 240*f*, 250
Plasmídeos Ti, como vetor para modificação genética de vegetais, **256**-257, 257*f*
Plasmídeos, 76*f*, **90**, 201, 201*f*
Agrobacterium tumefaciens e, 256, 257*f*, 294
bacteriocinas e, **231**
como vetores, 243, 243*f*, 251, 294
atuando como vetores de transporte, **243**
para clonagem, 243, 243*f*, 248, 248*f*, 294
plasmídeos Ti para modificação genética de vegetais, 256-257, 257*f*
conjugação em bactérias e, 228-232, 232*f*
conjugação, 230, 230*f*
dissimilação, **230**
DNA circular como proteção, 243
em procedimentos de modificação genética típicos, 239, 240*f*
fator F e, 90, 229, 230*f*
fatores de virulência e, 430
fatores R e, **231**-232, 232*f*, 243, 430
leveduras e expressão de genes eucarióticos estranhos, 250
na clonagem e, 243, 243*f*
no genoma das células, 204
patogenicidade e, 430
plasmídeos Ti e, **256**-257, 257*f*
recombinante, 240*f*, 250
resistência a antibióticos e, 232, 232*f*
técnicas de modificação genética e, 232, 243, 243*f*, 251
Plasmódio (micetozoários), **342**, 345*f*
Plasmodium falciparum, 665, 666
Plasmodium gênero/spp., 319, 340, 341*f*, 343*t*
capacidade de sobreviver em fagócitos, 452
estágio de esporozoíto de, 340, 341*f*, 665
gametas de, 340, 341*f*, 665-666
malária e, 340, 341*f*, 343*t*, 650*b*, **664**
mecanismos patogênicos de, 433
mosquito *Anopheles* e, 353, 402*t*
necessidades do vetor de, 353
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
reservatórios para, 400*t*
Plasmodium malariae, 665
Plasmodium ovale, 665
Plasmodium vivax, 340, 341*f*, 665, 666. *Ver também* Malária
Anopheles, mosquito como vetor, 340, 341*f*, 353, 665
mecanismos patogênicos de, 433
plasmogamia, **324**, 327*f*
Plasmólise, 89, 89*f*, **152**, 152*f*, 186*t*
Plástico
alternativa biodegradável para, 3*b*
produzido por micróbios, 3*b*
Platelmintos, 5, 343, **344**-349, 345*f*-346*f*, 348*f*, 349*f*, 352*t*
Platina, utilizada na coloração de amostras, 60
Platyhelminthes, 343, 344-350, 352*t*. *Ver também* Platelmintos
Pleura, 676, 677*f*
Pleurisia, 689
Pleuromutilinas, 555*t*, 562
Pleurotis mutilus (cogumelos), 562
PMNs/polimorfos (leucócitos polimorfonucleares), 446
PMT (ponto de morte térmica), **180**
Pneumatocistos de algas, 333*f*, 334
Pneumocystis carinii. *Ver Pneumocystis jirovecii*
Pneumocystis jirovecii, 406*t*, 540*t*
ciclo de vida de, 700*f*
como um patógeno oportunista, 393
dificuldades para identificação, 273
pneumonia, 18, 264*f*, **700**-701, 700*f*, 702*b*
Pneumocystis, 273, 329*t*, 330
como causa principal de morte em pacientes com Aids, 319, 330
como patógenos eucariotos emergentes, 319
Pneumocystis, pneumonia por, **700**-701, 700*f*, 702*b*
dificuldades na identificação, 273
em pacientes com Aids, 18, 319, 330, 393, 397, 539, 540*t*, 701
em pacientes imunocomprometidos, 406*t*
pentamidina isetionato para tratar, 565
trimetoprim-sulfametoxazol para tratar, 701
Pneumonia atípica primária, 690
Pneumonia atípica, 689
Pneumonia bilateral, 25*c*
Pneumonia clamidial, 306, 691*b*, **692**
Pneumonia galopante, 690
Pneumonia lobar, 689
Pneumonia pneumocócica, 12, 311, 419*t*, 421, 494*t*, 495*t*, 496, **689**, 689*f*, 691*b*
Pneumonia por micoplasma, 311, 311*f*, 561, **690**, 690*f*, 691*b*
tetraciclinas para tratar, 561
Pneumonia típica, 689
Pneumonia viral, **695**
Pneumonia, 264, **681**
associado aos cuidados de saúde, 403*t*, 404*t*, 445
atípica vs. típica, 689
bacteriana, **681**, 689-693, 691*b*
bilateral, 25*c*
broncopneumonia estreptocócica pós-gripe, 397
broncopneumonia, 689
contagem de leucócitos e, 441*b*
determinação da etiologia e, 395
disseminada por transmissão de gotículas, 399
do caminhante, 690
febre Q e, 691*b*, **692**-693, 692*f*
fluorquinolonas para tratar, 563
fúngicas (*Aspergillus*), 442*c*
Haemophilus influenzae, 5*f*, 301, 421, 690, 691*b*
hospedeiros comprometidos e, 404
Klebsiella pneumoniae como causa de, 275*b*, 300, 403*t*, 421
legionelose (doença dos legionários), **690**-691, 691*b*
lobar, 689
Pasteurella como causa de, 301
período de incubação, 419*t*
pneumocócica, 12, 311, 419*t*, 421, 494*t*, 495*t*, 496, **689**, 689*f*, 691*b*
Pneumocystis jirovecii como causa de, 264*f*, 273, 393, 406*t*, 540*t*, **700**-701, 700*f*
por clamídia, 306, 691*b*, **692**
por micoplasma, 311, 311*f*, 561, **690**, 690*f*, 691*b*
porta de entrada, 418, 419, 419*t*
porta de saída, 434
psitacose (ornitose), **691**-692, 691*b*
resistência a antibióticos, como uma doença infecciosa emergente, 406*t*
Staphylococcus aureus resistente à meticilina e, 406*t*
Staphylococcus aureus resistente à vancomicina e, 406*t*
Streptococcus pneumoniae como causa de. *Ver* Pneumonia pneumocócica
típica vs. atípica, 689
vacina, 12, 689
viral, **695**
Pneumonias bacterianas, **681**, 689-693. *Ver também pneumonias específicas*
pneumonias atípicas vs. típicas, 689
resumo (por patógeno/sintoma/reservatório/diagnóstico/tratamento), 691*b*
Pneus de borracha, 140, 334
"Pó dos jesuítas" 567
Poças em evaporação, halófilos extremos encontrados em, 314
Podofilox, 590, 764
para verrugas genital, 766*b*
Podridão da batata irlandesa, por *Phytophthora infestans*, 336
Podridão negra em plantas, 801
Pólens de plantas, reações alérgicas e, 516, 516*t*, 520, 520*f*

Pólens, de plantas
anafilaxia localizada e, 520, 520*f*
como antígenos, anticorpos IgE e, 475, 516
reações alérgicas e, 516, 516*t*, 520, 520*f*
Polidroxialcanoatos (PHA), 3*b*, 778
Polietilenoglicol, 245, 245*f*
Poligalacturonase (PG), 258
Polilactídeos (PLA), 778
Polímeros, **35**
Polimixina, 550*t*
para tratar infecções gram-negativas resistentes a imipenem, 91*c*
polimixina B, 551*f*, 555*t*, 562
membrana plasmática danificada por, 87, 551*f*, 555*t*, 562
Polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição (RFLPs), 253*c*, **254**, 255*f*, 280, 285*c*
impressão digital de DNA e, 254, 256*f*
para identificação de vírus, 368-369
Pólio. *Ver* Poliomielite (pólio)
Poliomavírus SE, 381
Poliomielite (pólio), **618**-620, 619*f*, 620*f*, 632*b*
como doença infecciosa de notificação, 410*f*
diagnóstico de, 619
epidemiologia/esforços de erradicação, 619-620
incidência, mundial, 618-619, 620*f*
poliovírus como causa de, 618-620. *Ver também* Poliovírus
portas de entrada, 418, 632*b*
portas de saída, 434
pulmão de ferro desenvolvido para, 618, 619*f*
síndrome pós-pólio, 619
vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 498, 619, 620, 632*b*
Poliovírus, 365*t*, 394, 618-620
como um vírus icosaédrico, 362
derivado de vacina (VDPV), 619-620
efeitos citopáticos do, 432*t*
tamanho do, 360*f*
tipo selvagem (WPV), 619-620
trato GI como porta de entrada, 418, 632*b*
vacina, 12, 495, 495*t*, 498, 619, 620, 632*b*
Polipeptídeos, 42
na parede celular bacteriana, **80**
Polirribossomos, 98, 213*f*
Polissacarídeo nuclear, **81**, 82*f*
Polissacarídeos, **36**-37
biossíntese de, 140-141, 140*f*
como antígenos, 471
grânulos, **91**
nas cápsulas, evasão da fagocitose e, 77, 226
núcleo, **81**, 82*f*
O, **81**, 82*f*
Polpa, cárie dentária em, 710*f*, 711
Poluentes do ar, liquens utilizados para identificar, 331
Poluição
água, 14, 31*b*, 781-782
bactérias para degradar derramamento de óleo/óleo de cozinha, 31*b*
biorremediação e, 14, 31*b*
biossensores bacterianos para detectar, 783*b*
Poluição da água
biorremediação e, 14, 31*b*
detergentes, 781-782
ecologia microbiana e, 14
febre tifoide e, 781
microrganismos patogênicos na, 400, 401*f*, 781
proliferação de espécies de dinoflagelados como indicadores, 337
substâncias químicas, 781-782
Polyomavirus, 365*t*
efeitos citopáticos do, 432*t*
Pombos, criptococose e, 626
Ponto de morte térmica (PMT), **180**
Ponto de mutação (substituição de base), **219**-220, 219*f*
Populações (bacterianas)
definidas, 149
representações logarítmicas, 165, 165*f*
Porção apoenzima das enzimas, **113**, 113*f*
Porcentagem de transmissão (%T), no espectrofotômetro, 170
Porinas, **81**, 82*f*, 195, 298, 550
Poro anal, **338**, 342*f*
Poros de proteínas integrais, 86, 86*f*
Poros nucleares, **98**, 99*f*
Porphyromonas, periodondite e, 712, 712*b*
Porquinhos-da-índia, cultivando vírus em, 363, 394
Portadores de doença infecciosa, **399**
Portas de entrada, **418**-419, 419*t*, 434*f*
Portas de saída, **433**-434, 434*f*
Posaconazol (Noxafil), 564
Postulados de Koch, **10**, **394**-395, 395*f*
Potássio (K)
necessidades microbianas, 154
número atômico/peso atômico, 26*t*
Poxviridae, 365*t*, 374*t*, 375
como um vírus oncogênico, 381
como vírus DNA, 375
Poxvírus, 362, 363*f*, 374, 375
desenvelopamento do, 374
Prata
como antisséptico, 190, 190*f*, 196*t*
endósporos e micobactérias não destruídos por, 195*t*
impregnado em curativos, cateteres, 190
Praziquantel, 552*t*, 557*t*, 567, 670, 736
Prebióticos, 445
Precursores na síntese de aminoácidos, 142
Prednisona, 435*c*
Prêmios Nobel em microbiologia, 11*t*
Preparação da amostra, 51, 62-68. *Ver também* Corantes/colorações
artefatos e, 61
tamanho, resolução do microscópio e, 55*f*
Preparação de amostras, 51, 55*f*, 61, 62-68. *Ver também* Coloração/corantes
Preparações de vacinas virais, proteínas do ovo e alergias a, 367
Pressão osmótica, **88**, 89*f*
crescimento microbiano e, 152-153, 152*f*
maioria dos fungos resistentes à, 325
para conservar alimentos, 184
para controle de crescimento microbiano, 184, 186*t*
Prevalência de doença, **396**
Prevotella intermedia, boca de trincheira e, 712, 712*b*
Primase (RNA), 207*t*, 208*f*
Primaxina, 559
Primers
ácido nucleico, 243, 245*c*
em microarranjos de PCR, 254
processo de PCR e, 243, 244*f*
RNA, 207*t*, 208*f*
Primers de RNA, 208*f*
Princípios de toxicidade seletiva, 548
de antibióticos, 550
tetraciclinas, 560
Princípios químicos, importância para microbiologistas, 24
Princípios sobre doenças, 389-416
Caso clínico, 390*c*, 403*c*, 405*c*, 407*c*, 412*c*
classificação e, 395-397
cooperação entre micróbios e, 393
degenerativas, vs. doenças infecciosas, 394
determinação da etiologia e, 394-395, 395*f*
diagnóstico e, 395-396
presença de anticorpos (IgM) e, 473
disseminação da infecção, 398-402, 433
doença aguda e, **396**
doença comunicável e, **396**
doença contagiosa e, **396**
doença crônica e, **396**
doença endêmica e, **396**
doença epidêmica e, **396**
doença esporádica e, **396**
doença herdada (genética) vs. doença infecciosa e, 394
doença infecciosa e, **16**, 394-397. *Ver também* Doenças infecciosas
doença não comunicável e, **396**
doença pandêmica e, **396**
duração ou gravidade de, 396-397
estágios do desenvolvimento da doença, 398, 398*f*
fatores predisponentes, 397-398
gravidade ou duração, 396-397
incidência e, **396**
infecção vs. doença, **390**
infecções associadas a cuidados de saúde e, **402**-405. *Ver também* Infecções associadas a cuidados de saúde (IACS)
microbiota normal/microbiota e, 390-394, 391*f*, 392*t*
ocorrência de doenças e, 396, 396*f*
padrões de, **397**-398
patogênese e, **390**
patologia como estudo de, **390**
prevalência, **396**
sinais e sintomas, 394, **395**-396, 398
síndromes, **395**
teoria dos germes, 8-10, **9**, 394-395,395*f*, 408
vacinação e, 493-495
vias de transmissão e, 399-402. *Ver também* Transmissão de doenças
Príons, 17, **383**, 384*f*, **630**-632, 630*f*, 632*b*
como proteínas se tornam infecciosas, 383, 384*f*
doença da vaca louca e, 17, 195, 383, 406*t*, 630*f*, 631
doenças infecciosas emergentes causadas por, 17, 406*t*
encefalopatias espongiformes causadas por, 195, 383, 630*f*, 631*t*
transmissíveis, **630**-632
irradiação de gêneros alimentícios não inativa, 797*t*
resistência a biocidas químicos, 195
resistência a métodos de esterilização, 177*t*, 631
tamanho de, 360*f*
tremor epizoótico de ovinos e, **630**
Probióticos, **445**
bactérias do ácido láctico utilizadas como terapia, 445
Procariotos fotoautotróficos, incluídos no Domínio Bacteria, 265
Procariotos patogênicos, incluídos no Domínio Bacteria, 265
Procariotos/células procarióticas, **3**-4, 72, **73**-94, 76*f*, 290-318
arqueias incluídas em, 4, 72, 73, 291. *Ver também* Arqueias
arranjo de DNA em, 72, 73, 96*t*
ausência de organelas em, 73, 96*t*
bactérias incluídas em, 3, 72, 73, 291. *Ver também* Bactérias/bactéria
classificação de, 266*f*, 270, 271*f*, 272*f*, 291*t*
classificação taxonômica de, 270, 272*f*
composição da parede celular em, 73, 96*t*
definições históricas e atuais de, 265
diferenças de ribossomos, 90-91
dificuldades de identificação, 273
diversidade entre, 315-316
divisão celular em, 73, 96*t*
espécies de, vs. espécies de eucariotos, 270
estruturas de, 75-94, 76*f*
externas à parede celular, 75-85
internas à parede celular, 85-94

eucariotos vs., 73, 77, 78, 96*t*, 98, 265, 267*t*
evolução e, 266, 268*f*
flagelo de, 77-78, 78*f*, 79*f*, 96*t*
formas de, 73-75, 74*f*, 75*f*
fotossintéticas, 137-138, 138*t*, 304*t*
genética de, 204-205, 206*f*
replicação de DNA, 205-209
síntese de proteínas, 209-211
glicocálice de, 96*t*
membrana plasmática de, **85**-87, 86*f*, 96*t*
mutação e, 218-225
origens de, 266*f*, 268
relações evolutivas e, 270, 272*f*
relações filogenéticas e, 270, 272*f*
síntese de proteína em, 209-211, 212*f*-213*f*
tamanhos de, 73-75, 96*t*, 315
variações de pH e, 34
Procedimentos relacionados à ventilação, pacientes infectados com MRSA e, 411*b*
Processos de absorção na digestão, 708
Processos de suporte da vida. *Ver* Metabolismo (microbiano)
Processos de transporte ativo, 87, **89**-90, 140
Processos de transporte passivo, 87-89, 88*f*
difusão facilitada, **87**-88, 88*f*
difusão simples, **87**, 88*f*
osmose, **88**-89, 88*f*, 89*f*
Processos, membrana celular, de células B, 468*f*
Prochlorococcus, 780
Produção de algodão, micróbios utilizados em, 3*b*, 37
Produção de alimentos, 794
agências de inspeção, 795
alimentos desidratados por congelamento, 184
Aspergillus niger na produção de ácido cítrico, 330
desinfetantes utilizados em, 189
micróbios utilizados em, 2, 109*b*, 239, 798-801
problemas com bactérias formadoras de esporos na, 93-94
produtos geneticamente modificados, 258*t*
Produção de fluxo contínuo, 802
Produção em série, 802
Produto
em reações químicas, 30, 112, 112*f*, 116*f*
no metabolismo, **108***b*
Produto final, **116**
Produtores primários, **777**
Produtores, primários, **777**
Produtos de carne bovina
infectados com doença da vaca louca, 17
tênias e, 348, 352*t*
Produtos de carne, fermentação e, 132*t*
Produtos de excreção, vias metabólicas, 119
Produtos de limpeza domésticos
alvejante, para desinfetar, 189, 195*c*
resistência bacteriana e, 17
Produtos de panificação, micróbios utilizados em, 804
Produtos de papel, micróbios na fabricação de, 238
Produtos de petróleo
bactérias que podem ser utilizadas como fonte de energia, 231
beta-oxidação de, 131
formadas a partir de diatomáceas/microrganismos planctônicos, 337
Produtos de soja, alergias alimentares e, 521
Produtos de xenotransplantes, **530**
Produtos farmacêuticos, 109*b*
espessantes produzidos por algas utilizados nos, 334
modificados geneticamente, 251, 252*t*
Produtos finais da fermentação, 128, 129, 130*f*, 132*t*
usos industriais/comerciais, 132*t*
Produtos tóxicos do oxigênio, 155-156, 450
Produz vírus DNA, 366*t*
Prófago, **371**, 371*f*, 372*f*
conversão lisogênica e, **430**
provírus vs., 378
Profilaxia pós-exposição (PPE), raiva e, **621**, 625*b*
Profissionais de saúde
estratégias universais de precaução para, 541
infecções adquiridas no hospital e. Ver Infecções associadas a cuidados de saúde (IACS)
resistência a antibióticos, 572
Progesterona, 805
Proglótide, **347**-348, 348*f*
Projeto Genoma Humano, 252-253
Projeto Genoma Mínimo, 253
Projeto Inventário de Todas as Espécies, 265
Projeto Microbioma Humano, **390**
visão geral, 518-519*b*
Projeto Proteoma Humano, 253
Proliferação de algas, 337, 782, 782*f*
Proliferação, de algas, **337**, **782**, 782*f*
Prolina (pro), fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
Promastigota, 667
Promotor, **210**, 210*f*, 216, 216*f*, 217*f*, 218*f*
induzível, 249
Promotores de indução, 249
Prontosil Red, 549
Propamidina isetionato, 599*b*, 603
Properdina (fator P), proteína do complemento, 456, 457*f*
Propionibacterium acnes
acne bacteriana causada por, 312, 587*b*, 589
como microbiota normal da pele, 581, 589
variações de pH e, 34
Propionibacterium freudenreichii, queijo suíço e, 132*t*
Proporções G 1 C, altas, 272*f*, 291*t*, 312-313
Proprionato de cálcio, 191, 192, 196*t*
Prostaglandinas, 428, 428*f*, **453**, 454*f*, **517**
ácido acetilsalicílico, acetaminofeno inibindo a síntese de, 428
febre e, 428, 428*f*, 455
nas reações alérgicas, 517
Prosthecae, **292**
de *Caulobacter*, 293
de *Hyphomicrobium*, 293
Proteases, 131, 804
granzimas, **448**, **483**
para inativar príons, 195
produção de partículas virais infecciosas e, 565
Proteína C reativa, 453
Proteína catabólica ativadora (CAP), 216, 217
Proteína complemento do fator B, 456, 457*f*
Proteína complemento do fator D, 456, 457*f*
Proteína complemento do fator P (properdina), 456, 457*f*
Proteína conservada, 697
Proteína de ligação à penicilina (PBP), resistência a antibióticos por modificação, 571
Proteína fluorescente verde (GFP), 783*b*
Proteína M estreptocócica, 585
Proteína M, **421**
evasão microbiana da fagocitose e, 452
febre reumática e, 642
Streptococcus pyogenes e, 311, 421, 452, 585, 585*f*, 586
Proteína RecA, 61*f*, 64*t*
em *E.coli*, 61*f*, 64*t*
em transformação genética, 226*f*, 228
Proteína reguladora CD59, 458
Proteína vegetal hidrolisada (HVP), *Salmonella tenne. Ver* Surto e, 285*c*
Proteína-cinase, 460
Proteínas antivirais (AVPs), **460**, 461*f*
Proteínas complemento C1 a C9, 456, 457*f*, 459*f*, 460*f*
Proteínas conjugadas, 43-45
Proteínas de fase aguda, **453**
Proteínas de ligação do ferro, **461**-462
sideróforos e, **424**, 424*f*, **461**
Proteínas fibrosas, forma/estrutura de, 43, 43*f*
Proteínas globulares
flagelina, 77
forma/estrutura de, 43, 43*f*
Proteínas globulinas, anticorpos como, 472
Proteínas HA (hemaglutinina)
espículas do vírus *influenza*, 695-696, 696*f*
subtipos dos vírus da gripe A, 364*b*
Proteínas hemaglutininas (HA)
espícula do *Influenzavirus* e, 695-696, 696*f*
subtipos do vírus da *influenza* A e, 364*b*
Proteínas infecciosas. *Ver* Príons
Proteínas integrais, 85, 86*f*. *Ver também* proteínas transportadoras
como proteínas transmembrana, 85
como proteínas transportadoras (permeases), 87, 88
da membrana plasmática, 85, 86*f*, 87, 88
papel na difusão facilitada, 87
Proteínas neuraminidases (N)
para tratar gripe, 565
subtipos de vírus *influenza* A e, 364*b*
Proteínas periféricas, da membrana plasmática, 85, 86*f*
Proteínas reguladoras
CD59 do sistema do complemento, 458
repressores, **214**, 216, 216*f*, 217*f*
Proteínas repressoras, **214**, 216, 216*f*, 217*f*
Proteínas simples, 43
Proteínas transmembrana, 85
Proteínas transportadoras, 39, 214-215, 216*f*
na difusão facilitada, 87, 88*f*
nos processos de transporte ativo, 90
Proteínas virais
produzidas por *S. cerevisiae*, 252*t*
vacinas de DNA e, 251
Proteínas, **39**-45
agentes antimicrobianos e, 179
aminoácidos encontrados em, 39-40, 41*t*
antivirais (AVPs), **460**, 461*f*
atividade enzimática de. *Ver* Enzimas
biossíntese de, 141-142, 141*f*
catabolismo de, 131, 134*f*
ciência proteômica e, **254**
coloração negativa no estudo de, 60
como antígenos, 471
complemento, 456-460. *Ver também* Sistema complemento
conjugadas, 43-45
desnaturação de, **43**, **114**, 115*f*
para tratamentos por calor, 180-182, 186*t*
DNA como modelo para, 205, 206*f*
em meios de cultura complexos, 159, 159*t*
enzimático vs. estrutural, 204
estrutura de, 42-45, 43*f*
estrutural vs. enzimática, 204
fenótipos e, 204
flagelina, 77
formato tridimensional de, 42-43, 43*f*, 179
funções da, 39
globular, flagelina, 77
infecciosas (príons), **383**, 384*f*. *Ver também* Príons
integrais, 85, 86*f*, 87, 88
ligadas ao ferro, **461**-462
Projeto Proteoma Humano e, 253
simples, 43
síntese de. *Ver* Síntese de proteína
transportadora, 39, 87, 88*f*, 90, 214-215, 216*f*

Proteobactérias, 271*f*, 290, 291*t*, **292**-301, 304*t*
bactérias fotossintéticas de, 304*t*
relações filogenéticas, 266*f*, 271*f*, 272*f*, 292
Proteômica, **254**
Projeto Proteoma Humano e, 253
Proteus mirabilis, 300*f*
Protista (reino), 5, 265, **270**
protista, 5, 266*f*, 270
clados e, **270**
fósseis e, 268
Reino Protista e, 265, **270**
Prótons, **25**, 25*f*
em oxidações celulares, 117, 118*f*
em quimiosmose, 125, 126, 126*f*
Protoplastos, **84**, **245**, 245*f*
fusão de protoplastos, **245**, 245*f*
vírus vegetal cultivado em, 384
Protozoário/protozoários, 2, **4**-5, 5*f*, 319, **320***f*, 337-342
antimicrobianos que inibem, 552*t*
ataques ao sistema imune, 485, 485*f*
características de, 337-338
ciclo de vida de, 337-338
cistos, **337**
agentes antimicrobianos e, 195
testes de pureza da água por, 783-784
classificação e, 337, 338
como eucariotos, 5, 72, 95*f*, 96, 337
como heterotróficos aeróbios, 338
como inseticidas, 337
como quimio-heterotróficos, 138*f*, 140
conjugação em, **337**, 338*f*
doença do bicho da seda e, 9
doenças relacionadas à Aids causadas por, 540*t*
estrutura celular, 4, 5*f*, 95*f*, 96, 337, 338
filos de importância médica, 338-342
fotossintéticos, 4-5, 338, 339*f*
hábitat de, 337
identificação por microscópio, 273
infecciosas doenças emergentes causadas por, 406*t*
locomoção e, 4, 5*f*
necessidades nutricionais, 4-5, 138*f*, 338
parasitos, 337-342, 343*t*
patogenicidade de, 432-433
pesquisa de Pasteur em, 9
reprodução nos, 5, 337
resistência a biocidas químicos, 195
Protozoários fotossintéticos, 4-5, 338, 339*f*
Protozoários parasitos, 4, 337-342
citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos e, 485, 485*f*
encistamento e sobrevida fora do hospedeiro, 337
Giardia lamblia, 338
manifestações/doenças causadas por/fonte de infecção, 343*t*
Plasmodium, 340, 341*f*, 433
Trichomonas vaginalis, 338, 339*f*
Provírus, **378**, 379*f*, 382
HIV como, 536, 537*f*
PrP^{SC} (proteína de príon celular), 383, 384*f*
Prusiner, Stanley B., 383
Pseudo-hifa, **322**, 324*f*, 329*t*
Pseudomonadales, **296**-298, 296*f*
Pseudomonas aeruginosa, 297, 548, 548*f*
carbenicilinas eficazes contra, 558
Caso clínico
de piscinas, 581*c*, 595*c*, 597*c*, 603*c*
transplante de córnea, 549*c*, 560*c*, 569*c*, 574*c*, 575*c*
desinfetantes e, 187*f*, 188
doripenem eficaz contra, 559
fatores R e genes determinando a resistência aos antibióticos, 404
formando biofilmes, 54*b*, 54*f*, 452, 588
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 403-404, 403*t*
infecções cutâneas causadas por, 586-589, 587*b*
motilidade por contração em, 80
resistência a triclosano e, 188
Pseudomonas carboxydohydrogena, 139
Pseudomonas fluorescens
infecção da corrente sanguínea (Caso clínico), 150*c*, 162*c*, 170*c*, 172*c*
modificada geneticamente para produzir toxina de *Bacillus*, 258, 258*t*
Pseudomonas putida, 3*b*
Pseudomonas syringae, 258*t*, 297
Pseudomureína, 83
Pseudópodes, 4, 5*f*, **339**, 340*f*, **450**, 451*f*
de amebas, 4, 5*f*, 339, 340*f*
de *Amoeba proteus*, 340*f*
Psicrófilos, **150**, 150*f*, 151
Psicrotrofos, 150*f*, **151**
crescimento em temperaturas refrigeradas, 183
Psitacose (ornitose), 306, 400*t*, **691**-692, 691*b*
Caso clínico, 676*c*, 692*c*, 693*c*, 695*c*, 698*c*, 701*c*
como doença infecciosa de notificação, 410*f*
reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
Psoríase, **528**
anticorpos monoclonais para tratar, **501**
células TH17 e, 482
terapia com interleucina 12 para tratar, 471*b*
PSP (envenenamento paralisante por mexilhões), **335**, 343*t*, 433
PSTV (viroide do tubérculo fusiforme da batata), 384, 384*f*
Pulgas, 352*f*, 353*t*
como vetores, 352*f*, 353*t*, 402*t*, 647
do rato (*Xenopsylla*), 293, 352*f*, 353*t*, 402*t*, 648-649
Xenopsylla cheopis, 654
doenças transmissíveis por, 293, 300, 353*t*, 402*t*
Rickettsia typhi e, 293
Pulmozyme (RhDNase), modificado geneticamente, 252*t*
PulseNet, doenças transmissíveis por alimentos rastreadas com, 254, 796*c*
Punção espinal (punção lombar), 611, 612*f*, 613*c*
Punção lombar, 611, 612*f*
Purell, higienizador de mãos, 189, 732
Púrpura trombocitopênica, **524**, 524*f*
Pus, **453**, 454
fenólicos para desinfetar, 188
Pústulas (lesões), **581**, 582*f*
resposta inflamatória e, 453
Pyrococcus furiosus, 153*b*
Pyrococcus, 153*b*
Pyrodictium abyssi (archaea), 314*f*

Q

Quadro de leitura de tradução, mutações de mudança de fase e, 220
Quadros de leitura aberta, 205
Quadros de leitura, de tradução, mutações de mudança de fase e, 220
Qualidade da água
microrganismos patogênicos na, 781
substâncias químicas na, 781-782
testes de pureza, 782-784
Quats (compostos de amônio quaternário), 87, 187*f*, **191**, 196*t*
eficácia contra endósporos, micobactéria, 195*t*
estrutura química dos, 191, 191*f*
Pseudomonas, *Burkholderia* com crescimento ativo em, 195
vírus envelopado e, 191, 194*c*, 196*t*
Queda dos dentes (cáries dentárias), **709**-711, 710*f*, 712*b*
Streptococcus mutans e, 133*c*, 135*c*, 311, 420, 709-711
Queijo
conservantes adicionados a, 192
fermentação e, 132*t*
micróbios utilizados na fabricação de , 798-799, 799*f*
nisina adicionada para inibir bactérias, 192
pH e rejeito, 152
Queijo azul, curado por mofos *Penicillium*, 799
Queijo cheddar, amadurecimento do, 799, 799*f*
Queijo Limburger, amadurecimento do, 799
Queijo suíço
como são formados os furos, 132
fermentação e, 132, 132*t*, 312, 799
Queijos tipo Roquefort, maturado por fungos *Penicillium*, 799
Queratina, 329*t*, **329**, **443**, 443*f*, **580**
como barreira de pele resistente, 392*t*, 443, 443*f*, 580
dermatófitos degradam, 329
fungos e, 329, 329*t*, 418
Queratinase, 329
Questões de segurança, em biotecnologia, 258-260
Quilômetro (km), 52*t*
Química, 24-50, **25**
átomos, **25**-30
elementos, **25**-26, 26*t*
importância para os microbiologistas, 24
ligações químicas, **27**-30
moléculas, **25**, 27-30
biológicas importantes, 31-46
reações químicas, **30**-31
Quimioautotróficos, 136, 138*f*, **139**-140, 294, 776-777
faixas de pH e, 152
meios de cultura para, 162*t*
necessidades de carbono para o crescimento, 154
respiradouros hidrotermais de alta profundidade, 153*b*
Quimiocinas, 454, **471**
Quimioesterilizantes gasosos, 192-193, 196*t*
Quimio-heterotróficos, 136, 138*f*, **140**
bactérias verdes do enxofre como, 304*t*
fungos como, 320*f*, 321
helmintos como, 320*f*
meios de cultura para, 162*t*
meios quimicamente definidos para o crescimento, 158*t*
necessidades de carbono para o crescimento, 154
no ciclo do carbono, 773
proteobactérias como, 292
protozoários como, 320*f*
Quimiosmose, **118**, 120*f*, **125**-126, 126*f*, 127*f*, 134*f*
Quimiotaxia, **78**
como primeira fase na fagocitose, 450, 451*f*
neutrófilos atraídos para, 454
quininos e, 453
Quimioterapia, **10**, 252*t*, 548
história da, 549-550
preventiva, para doenças tropicais negligenciadas (DTNs), 623*b*
testes para suscetibilidade/sensibilidade microbiana, 567-569, 568*f*, 569*f*
toxicidade seletiva e, 548
Quimioterapias de "projétil mágico", 10-11, 471*b*, 549
Quimiotróficos, **136**, 138*f*
Quinacrina/hidrocloreto de quinacrina, 567, 734
Quinino, 10, 567
induzindo reação citotóxica, 524, 524*f*
para controle de malária, 10, 567
Quininos, **453**, 454*f*
Quinolonas, 551*f*, 555*t*, **562**, 575, 716
Quinta doença (eritema infeccioso), 365*t*, 373, 521*c*, 584*b*, **595**
exantema macular causado por, 584*b*
parvovírus humano B19 causando, 584*b*, 595
Quinupristina, 555*t*, 561

Quitina, 4, 37, 96*t*, 321
Cytophaga e degradação de, 306
nas paredes celulares de fungos, 96
Quorum sensing, biofilmes e, 54*b*, 156

R

R100 (plasmídeo de resistência R100), 232, 233*f*
Radiação
de alimentos (para preservar), 797-798, 798*f*
Deinococcus radiodurans resistente à, 307
esterilizante, 184-185, 185*f*, 186*t*
gama, expressão provírus e, 378
ionizante, **184**, 185*f*, 186*t*, 222
mutagênica, 222
não ionizante, **184**-185, 185*f*, 186*t*
para destruir micróbios nos alimentos, 184, 797-798, 797*t*, 798*f*
Radiação gama, expressão de pró-vírus e, 378
Radiação ionizante, **184**, 185*f*, 186*t*
como mutagênico, 222
Radiação não ionizante, **184**-185, 185*f*, 186*t*
Radicais
hidroxila, **155**-156
superóxido, **155**
Radicais livres, 193, 222, 252*t*
Radicais superóxido, **155**, 450, 461*c*, 464*c*
Radical hidroxila, **155**-156, 450
radiação ionizante e, 184
Radioterapia, diminuição de defesas inatas e, 455
Rafinose, 107
Raios de luz defasados, 56
Raios de luz em fase, 56
Raios gama, 184, 185*f*
como agentes mutagênicos, 222
na irradiação de alimentos, 797, 798, 798*f*
Raios X, 184, 185*f*. *Ver também* Radiação como agente mutagênico, 222
Raiva animal, reações alérgicas à, 520
Raiva futriosa (clássica) (em animais), **621**
Raiva paralítica (muda ou paralisada) (em animais), **621**
Raiva, 620-623, 624*f*, 625*b*, 632*b*
como doença infecciosa de notificável (animal/humana), 410*f*
como doença zoonótica, 400*t*, 620, 625*b*
diagnóstico de, 621, 625*b*
distribuição na vida selvagem, 621-624, 624*f*
estratégias de tratamento, 622*t*
hidrofobia e, 621
imunofluorescência para diagnóstico e, 58
incidência, por espécies de animais, 621-624, 624*f*
mordedura de morcego e, 625*b*
patologia da infecção, 620*f*
período de incubação, 419*t*, 620-621
portas de entrada, 419*t*, 620, 632*b*
portas de saída, 434
prevenção de, 621
profilaxia pós-exposição para, **621**
reservatórios de infecção para, 400*t*
sinais nos animais, 621
sintomas em seres humanos, 621
tipo furiosa (clássica), **621**
tipo paralítica (muda ou paralisada), **621**
transmissão por, 400*t*
tratamento para, 621, 625*b*
vacinas, 368, 494*t*, 495, 621-624
Raízes, de plantas, 300
Raltegravir, 542*f*, 543, 565, 566
Rapamune (sirolimo), 531
Raposas
casos relatados de raiva em, 624*f*
como reservatórios de infecção, 400*t*
Rastreamento
genético, 254
kits de testes caseiros para DSTs e, 752-753*b*
procedimentos para seleção de clones, 248-249, 248*f*
Ratos
bactérias *Yersinia pestis* causando, 300, 402*t*
febre da mordedura de rato, **647**, 649*b*
peste e, 300
pulga do rato (*Xenopsylla*) transmitindo peste, tifo, 293, 352*f*, 353*t*, 402*t*, 648-649, 654
Ratos veadeiro, como reservatórios de infecção, 400*t*
RBCs. *Ver* Hemácias (RBCs)
rDNA. *Ver* Tecnologia do DNA recombinante (rDNA)
RE (retículo endoplasmático, 95*f*, **99**-100, 99*f*
RE liso, 95*f*, 99*f*, **100**
RE rugoso, 95*f*, **99**-101, 99*f*
Reação de condensação, **35**
Reação de hibridação DNA-DNA, 281, 282*f*, 283
relações evolutivas e, 269
Reação de oxidação, **117**, 117*f*, 118*f*
em esterilização por ar quente, 186*t*
em esterilização por calor seco, 183
Reação de oxidação-redução (reação de oxidação-redução), 113*t*, **117**-118, 117*f*, 135-136, 137*f*
no ciclo de Krebs, 123, 124*f*
Reação de oxidação-redução 113*t*, **117**-118, 117*f*
no ciclo de Krebs, 123, 124*f*
Reação em cadeia da polimerase (PCR), 238*b*, **243**-244, 244*f*
aberturas hidrotermais profundas e, 153*b*
cepas de MRSA diferenciadas por, 411*b*
chips de DNA e, 254, 283, 511
como ferramentas diagnósticas, 244, 511
diagnóstico pré-natal de toxoplasmose, 664
enzima Taq-polimerase e, 307
Hain Genotype MTBDRplus, 687
microarranjos e, 254, 283
MTB/RIF Xpert, 686, 687
para compatibilidade de doadores em cirurgias de transplantes, 528
para estudo de animais/plantas extintas, 256
para identificação de microrganismos
a partir de bactérias *Bacillus* antigas, 281
como causa de *erliquiose* granulocítica humana, 281
da doença de Whipple, 281
em surtos de norovírus, 259*b*
fonte de vírus da raiva, 281
surto de febre hemorrágica por hantavírus, 281
vírus do Oeste do Nilo, 369
vírus *influenza* H7N9, 281
PCR de transcrição reversa, 243, 245*c*, 259*b*
PCR em tempo real, 243, 281
sondas de DNA e, 511
testes de amplificação de ácidos nucleicos e, **281**
utilizado no rastreamento da transmissão da infecção pelo HIV, 253*c*
Reações alérgicas, 516-521. *Ver também* Anticorpos
à penicilina, 472, 520
como tipo de resposta imune, 475
IgE de hipersensibilidade e, 475, 516, 517*f*
Reações anafiláticas, 516-521, 516*t*, 517*f*
anticorpos IgE e, 516, 516*t*, 517*f*
como hipersensibilidade tipo I, 516*t*
deficiências de complemento herdadas e, 458
localizadas, 516, **520**-521, 520*f*
prevenção, 521
sistêmicas, 516, **517**-520
testes de pele para identificar antígenos, 521, 521*f*
Reações ao transplante, 529-531, 530*f*
reações de hipersensibilidade retardada tipo IV e, 525
Reações bioquímicas
metabólicas, 107-148. *Ver também* Reações químicas
sensibilidade a alterações na acidez ou alcalinidade, 33
Reações citotóxicas (hipersensibilidade tipo II), 516*t*, 522-524
reações de transfusão, 522-523, 522*t*
reações induzidas por medicamentos, 524, 524*f*
Reações citotóxicas induzidas por medicamentos, 524, 524*f*
Reações de aglutinação, 504-506, 504*f*, 505*f*
diretas, **504**-505, 504*f*
hemaglutinação, **505**, 505*f*
indiretas (passivas), **505**, 505*f*
látex, 505, 505*f*
Reações de Arthus, 516*t*
Reações de decomposição, **30**
Reações de fixação do complemento, 506-507, 507*f*
Reações de hibridização RNA-RNA, 281
Reações de hipersensibilidade do imunocomplexo (tipo III), 516*t*, **524**-525, 524*f*
Reações de hipersensibilidade retardada (tipo IV), 516, 516*t*, 525-526, 525*f*, 526*f*, 527*b*
Reações de neutralização, 477, **478**, 478*f*, 505-506, 506*f*
efeitos citopáticos de vírus e, 506
teste de inibição de hemaglutinação viral, **506**, 506*f*
Reações de precipitação, **503**-504, 503*f*
Reações de síntese, **30**
Reações de transfusão, 516*t*, 522-523, 522*t*, 544*c*
Reações de troca, **30**, 35
Reações endoergônicas, **30**, 110
Reações hidrolíticas, 110
Reações por heras venenosas, 525, 525*f*
Reações químicas acopladas. *Ver* Reações químicas
Reações químicas anabólicas. *Ver* anabolismo
Reações químicas biossintéticas. *Ver* Anabolismo
Reações químicas catabólicas. *Ver* Catabolismo
Reações químicas de degradação. *Ver* Catabolismo
Reações químicas de troca, **30**, 35
Reações químicas dependentes de luz (claro), **134**, 136*f*
Reações químicas exergônicas, **30**, 110, 208
hidrólise, 208
Reações químicas independentes de luz (escuro), **134**
Reações químicas reversíveis, **31**, 36*f*
Reações químicas, **30**-31
acopladas, importância de, 110, 117
anabólicas, **110**, 110*f*. *Ver também* Anabolismo
calor e velocidade da reação, 111
catabólicas, **110**, 110*f*. *Ver também* Catabolismo
enzimas e, 111-112. *Ver também* Enzimas
necessidades de energia e, 30, 111, 111*f*
reversibilidade de, 30-31, 36*f*
teoria de colisão e, **111**
Reações, 516*t*
Reagentes na coloração de Gram, 83
Reagentes, 30
Rearranjo triplo de H1N2, 364*b*
Receptor CD46 do vírus do sarampo, 431
Receptores de células T (TCRs), **470**
Receptores para patógenos, **420**, 420*f*
Receptores semelhantes ao Toll (TLRs), **442**, 450, 451*f*
adjuvantes e ativação de, 499
como sistema de alarme inicial na imunidade adaptativa, 472

na resposta inflamatória, 453
peptídeos antimicrobianos (AMPs) e, 462
Recombinação do DNA, 206*f*
enzimas importantes na, 207*t*
Recombinação gênica, **225**-233. *Ver também* Tecnologia do DNA recombinante (rDNA)
aspectos benéficos de, 226
conjugação, 228-229, 229*f*
doenças infecciosas emergentes e, 406
E. coli 0157:H7 e, 406
influenza aviária (H5N1) e, 406, 696
ocorrendo naturalmente, 228
plasmídeos, 230-232, 232*f*
por *crossing over*, **226**, 226*f*
por transferência gênica, 226
recombinação e alterações antigênicas do vírus da gripe, 696
transdução, 229, 231*f*
transformação e, **226**-228, 227*f*, 228*f*, **245**
transposons, **232**-233, 233*f*
Recombinação natural de DNA em micróbios
competência e, **228**, 245
conjugação e, 245
ocorrência de, 239
transformação e, na engenharia genética, **245**
Recombinação sexual, em células procarióticas vs. eucarióticas, 96*t*
Reconhecimento de corpo estranho vs. autorreconhecimento, 469, 486
complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e, 475, 528
doenças autoimunes e, **526**-528
rejeição de transplantes e, 529
rejeição hiperaguda e, 531
seleção tímica e, 526
tolerância do sistema imune do feto e, 529
Redi, Francesco, 6
Redução, **117**, 117*f*. *Ver também* Reação oxidação-redução
Reduzindo meio de cultura, **159**, 159*f*, 162*t*
Reed, Walter, 660
Refrigeração
para controle de crescimento microbiano, 151, 151*f*, 183-184, 186*t*
para preservar culturas, 163
temperatura e crescimento microbiano em, 151, 151*f*, 183-184, 298
Refrigeradores
bactérias patogênicas e temperaturas dos, 151*f*, 152, 183-184
Clostridium botulinum e, 616
crescimento de psicrotróficos em, 183
Listeria monocytogenes e, 311, 612-613
Pseudomonas e, 298
Região de articulação dos anticorpos, 472, 473*f*
Região Fc de anticorpos, 473, 473*f*, 517
Região gp41, 536*f*, 542*f*, 543
Regiões constantes (C) dos anticorpos, 472, 473*f*, 474*t*
Regiões variáveis (V), de anticorpos, 472, 473*f*, 477
Regulação do óperon da lactose, 216, 216*f*, 217*f*, 218*f*
Regulação positiva de óperon *lac*, 216-217, 218*f*
Reino (taxonômico), definição, **270**, 271*f*
Reino Monera (Procariotos), 265
Reino Plantae, **271**
fonte de energia, 271
microrganismos incluídos no, 271
no sistema de classificação de Linnaeus, 265
posição na árvore evolutiva, 266*f*
Reino Protista, proposta de Haeckel, 265
Rejeição de tecidos
células danificadas na cirurgia e, 529
Rejeição de transplantes
cirurgia de transplante
defesas inatas comprometidas e, 455
imunossupressão e, 531-532
linfócitos T citotóxicos (CTLs) e, 483, 525
mecanismos de, 529-531
produtos modificados geneticamente para minimizar, 252*t*
reação de hipersensibilidade retardada (tipo IV) e, 516*t*, 525
sítios imunologicamente privilegiados/tecidos privilegiados, 529
tipagem HLA, 528-529, 528*t*, 529*f*
utilizando PCR na compatibilidade de doadores, 528
Rejeição hiperaguda, **530**
Relações de ancestralidade, sistemas de classificação e, 265, 266*f*
Relações evolutivas
cladogramas para mapear, **284**, 285*f*
estudo de, 265-269
sequenciamento/ribotipagem de rRNA para traçar, 283
Relações filogenéticas, 265-269
árvore filogenética, 268-269
de procariotos, 270, 272*f*
dos três Domínios, 265-268, 266*f*, 267*t*
sequenciamento/ribotipagem de rRNA para rastreamento, 283
Relato de casos
MMWR do CDC e, **410**-412
utilidade no estabelecimento da cadeia de transmissão, 409-410
Relaxina, modificada geneticamente, 252*t*
Relenza (zanamivir), 556*t*, 566, 698
Relógio molecular, **268**-269
Remicade (infliximabe), 501
Renas, liquens e, 332
Renina, 804
na fabricação de queijos, **799**
Reorganização, 696
Reoviridae, 366*t*, 374*t*, 377*f*, 378
vírus de ferida tumoral (em plantas), 385*t*
Reovírus, fitas de RNA e, 46*t*
Reparo de DNA
enzimas importantes no, 207*t*, 222
por enzimas de reparo leve, 222
por reparo de excisão, 222, 222*f*
proteína RecA e, 61*f*, 226*f*, 228
radiação causando erros em, 222
Reparo de tecidos, resposta inflamatória e, 454*f*, 455
Reparo por excisão de nucleotídeo, **222**, 222*f*
defeito, e xeroderma pigmentoso hereditário, 222
Repelentes (sinais quimiotáticos), 78
Repetições curtas em *tandem* (STRs), **205**
Réplica de placas para identificação de mutação, **223**, 224*f*
Replicação de DNA, 205-209, 207*f*-210*f*
análogos de nucleosídeos, 221, 221*f*
direção das fitas de DNA e, 206, 207*f*
em *E. coli*, 208, 209*f*
em vírus de DNA, 373*t*, 374, 374*t*, 375*f*, 376*f*
enzimas importantes na, 205-209, 207*t*
erros na, 208-209, 220, 221-223
taxas de erros espontâneos, 223
fluxo de informação genética e, 205, 206*f*
fonte de energia para, 206-208, 208*f*
forquilha de replicação, 206, 207*f*-209*f*
em bactérias *Escherichia coli*, 208, 209*f*
eventos na (resumo), 208*f*
radiação causando erros em, 222
semiconservativa, **206**
tradução e, 206*f*, **210**-211, 213*f*
transcrição e, 206*f*, 209-210, 210*f*
Replicação do DNA. *Ver* Replicação do DNA
Replicação semiconservativa, **206**
Replicação, semiconservativa, **206**
Representações logarítmicas de populações bacterianas, 165
fase de crescimento, 165, 166*f*
Repressão de catabólitos (efeito da glicose), **217**
Repressão, 214-216, 216*f*, 217*f*
Repressor *lac*, 218*f*, 372
Reprodução assexuada
em algas, 334, 334*f*
em bactérias. *Ver* Divisão binária
em diatomáceas, 335*f*
em fungos, 320*f*, **323**-324, 324*f*, 325*f*-327*f*, 329*t*
em *Plasmodium vivax*, 341*f*
reprodução sexuada
de protozoários, 337, 338*f*
em algas, 334, 334*f*
fúngica, **323**, 324-325, 325*f*, 327*f*, 328*f*
no *Plasmodium*, 340, 341*f*
Répteis, como reservatórios de infecção, 400*t*, 715
Reservatórios animais, 399, 400*t*
Reservatórios de doenças. *Ver* Reservatórios de infecções
Reservatórios de infecção, 397, **398**-399, 400*t*
animais e seres humanos, 399, 400*t*, 643*b*
de zoonoses/com métodos de transmissão, 400*t*
inanimados (solo e água), 295, 306, 312, 313, 399, 614, 644, 646, 664*c*
morcegos como especialmente bons, 400*t*, 624n, 624*f*
Reservatórios humanos, 399
Resfriado comum, **680**, 681*b*
adenovírus causando, 375
Coronavirus causando, 366*t*, 680, 681*b*
portas de entrada, 418
proteção de anticorpos contra, 475
Rhinovirus causando, 365*t*, 680, 681*b*
transmissão de, 680
tratamentos para, 680
Resfriados. *Ver também* Resfriado comum
Coronavirus e, 366*t*
Rhinovirus e, 365*t*
Resíduo anaeróbio termofílico, **796**
Resíduo tóxico
biorremediação e, 14
micróbios que minimizam, 3*b*
Resíduos
alimentos. *Ver* Resíduo alimentar
bebidas alcoólicas e, 8
Resíduos sólidos municipais (lixo), 779, 782
Resíduos urbanos (lixo), 779, 779*f*, 782
Resistência a antibióticos, 11, 17-19, 548, 569-572
Acinetobacter baumanii e, 298
alteração do sítio-alvo do medicamento, 571
antibióticos na alimentação animal, 549, 572, 573*b*
ao desinfetante triclosan, 188
biofilmes e, 16, 156, 421
células persistentes e, **570**
como crise global de saúde, 17, 572, 572*f*
custo da, 572-574
de *Neisseria gonorrhoeae*, 755, 756*b*
de pseudomonas, 589
desenvolvimento da, 201
durante terapia com antibióticos, 571, 572*f*
fatores R em bactérias e, 232, 232*f*, 404, 430
infecções associadas a cuidados em saúde e, 403-404, 412*c*, 571
mecanismos de, 570-572, 570*f*
porinas de parede celular e, 298
MRSA e, 17, **558**. *Ver também* MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina)

mutações bacterianas e transferência horizontal de genes, 570, 573*b*
mutações e, 202*b*, 220, 223, 570, 572*f*, 573*b*
mutantes resistentes e, 571, 572*f*
novas abordagens para resolver, 574-575
pili sexuais, entéricos e, 299
plasmídeos e, 90, 430, 570. *Ver também* Prevenção de plasmídeos, 571, 572-574
reemergência de doenças infecciosas e, 19
soluções futuras propostas, 574-575
supermicróbios e, **570**
terapias para gonorreia e, 756*b*
transferida entre diferentes gêneros e, 232
transposons e, 570
uso incorreto de antibióticos e, 17, 403-404, 572, 572*f*, 573*b*
vetor de plasmídeo utilizado para clonagem, 243, 243*f*
Resistência a medicamentos, 11. *Ver também* Resistência a antibióticos
Resistência a pesticidas, modificado em plantas cultivadas, 257-258
Resistência antimicrobiana. *Ver* Resistência a antibióticos
Resistência na peste, inserida em plantas cultivadas, 240*f*
Resistência, **15**. *Ver também* Imunidade
ao ressecamento, modificada em plantas cultivadas, 257-258
para antibióticos, 11, 233. *Ver também* Resistência a antibióticos
Resolução (poder de resolução) de microscópios, **54**-55, 55*f*
Respiração
celular, 119, 120*f*, **121**-127. *Ver também* Respiração celular (respiração)
respirar e, 119
Respiração aeróbia, **121**-126
aceptor final de elétrons na, 132*t*, 137*f*
cadeia de transporte de elétrons e, 123-125, 125*f*, 127*f*
ciclo de Krebs, 119, **121**-123, 124*f*, 125, 126, 127
condições de crescimento e, 132*t*
efeito do oxigênio no crescimento bacteriano, 154, 155*t*
fermentação vs., 132*t*
fosforilação usada para produzir ATP, 132*t*
quimiosmose e, **125**-126, 127*f*
rendimentos de ATP e, 126, 128*t*, 132*t*
respiração anaeróbia vs., 121, 132*t*
resumo, 126, 129*f*
Respiração anaeróbia, 121, 126-127, 154
aceptor final de elétrons na, 132*t*, 137*f*
condições de crescimento e, 132*t*
fermentação vs., 132*t*
fosforilação usada para gerar ATP, 132*t*
rendimento de ATP e, 132*t*
respiração aeróbia vs., **121**, 132*t*
Respiração celular (respiração), 119, 120*f*, **121**-127
aeróbia, **121**-126, 128*t*, 129*f*. *Ver também* Respiração aeróbia
ciclo de Krebs, 119, **121**-123, 124*f*, 125, 126, 127
anaeróbia, **121**, 126-127, 132*t*,137*f*, 154
glicólise na, 119, 120*f*
localização de, 101
visão geral, 120*f*
Respiração, respiração celular e, 119
Respiradores, como reservatórios de infecção, 405
Resposta (resposta secundária) anamnésica (memória), 469, **485**, 486*f*
Resposta de memória (anamnésica) (resposta secundária), 469, **485**, 486*f*
Resposta imune primária, 469, 481*c*, 484*c*, 486, 486*f*
vacinas estimulando, 493
Resposta imune secundária, 469, **485**, 486*f*
vacinas e encontros subsequentes com o antígeno, 493
resposta inflamatória, 454*f*
da tuberculose, 453
Resposta pirogênica (febre), **455**. *Ver também* Febre
endotoxinas como causa de, 428, 428*f*
Ressecamento por congelamento (liofilização), **163**, 186*t*
dessecação e, 184
Retapamulina, 555*t*, 562
Reticulados, 503
Retículo endoplasmático (ER), **99**-100, 99*f*
liso, 95*f*, 99*f*, **100**
rugoso, 95*f*, **99**-100, 99*f*
Retinite por citomegalovírus, 657
Retroviridae, 366*t*, 378, 379*f*
biossíntese de, 374*t*
HIV como, 366*t*, 378, 535
invadindo as células do hospedeiro, 374*f*
multiplicação em, 378, 379*f*
oncogênicos, 378, 381-382
provírus e, 378
taxa de mutação alta em, 536-537, 543
transcriptase reversa e, 378, 379*f*
utilizado como vetores em terapia gênica, 243, 251
Retrovírus XMRV, 633
RFLPs (polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição), 253*c*, **254**, 255*f*, 280, 285*c*
impressão digital de DNA e, 254, 256*f*
para identificação de vírus, 368-369
Rhabdoviridae, 366*t*, 374*t*, 377*f*, 378, 378*f*
vírus do amarelecimento e nanismo da batata causados por, 385*t*
Rhadinovirus (HHV-8), 365*t*, 375
RhDNase (Pulmozyme), modificado geneticamente, 252*t*
Rhinovirus, 360*f*, 365*t*, 680, 681*b*. *Ver também* Resfriado comum
tamanho do, 360*f*
Rhizobium meliloti, modificado geneticamente, 258*t*
Rhizopus stolonifer, 269, 324*f*, 326
Rhodococcus erythropolis, 140
Rhodophyta (algas), 333*t*
Rhodopseudomonas, 138
Rhodospirillum rubrum, cromatóforos de, 87*f*
RhoGAM, 523
Ribavirina, 556*t*, 565, 661
para tratar hepatite C, 728*b*
Ribeiroia, 345*f*
Riboflavina (vitamina B_2, 2, 114*t*
na respiração celular, 123
produção microbiana de, 805
Ribonucleoproteínas nucleares pequenas (snRNPs), 207*t*, **212**, 214*f*
Ribose, 44*f*, **45**, 46*f*
Ribossomas 30S, 91, 91*f*
Ribossomos 50S, 91, 91*f*
Ribossomos 70S, 76*f*, 91, 91*f*, 96*t*
em cloroplastos, 101
na mitocôndria, 101
Ribossomos 80S, 91, 96*t*
Ribossomos ligados à membrana, 98
Ribossomos livres, 98
Ribossomos, **90**-91, 91*f*, 95*f*, **98**
antibióticos e, 91, 552, 560-562
cloroplastos e, 101
de eucariotos, 96*t*, **98**, 99*f*, 267*t*
mitocondrial, 101
na tradução, 211, 212*f*-213*f*
procariotos, 76*f*, **90**-91, 91*f*, 96*t*, 267*t*, 550, 553*f*
relações filogenéticas e, 265
vírus e, 59*t*
Ribotipagem, **283**
Ribozimas, **117**, 207*t*, 212
Ribulose-1,5-difosfato carboxilase, 92
Ribulose-difosfato, no ciclo de Calvin-Benson, 137*f*
Rickettsia prowazekii, 293, 653
como arma biológica potencial, 648*b*
considerada perigosa para cultura, 654
tifo epidêmico e, 293, 402*t*, 650*b*, 653
Rickettsia rickettsii
febre maculosa das Montanhas Rochosas e, 293, 400*t*, 402*t*, 419*t*, 650*b*, 654, 654*f*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
Rickettsia typhi, 650*b*
reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
tifo murinho endêmico e, 293, 401*t*, 402*t*, **654**
Rid (remédio para piolhos), 598
Rifamicinas, 555*t*, **562**
Rifampicina. *Ver* Rifampina
Rifampina, 551*f*, 555*t*, 562
para tratar hanseníase, 562, 618, 632*b*
para tratar tuberculose, 17, 562, 687
rIFNs (interferons recombinantes), 460
RIG (imunoglobulina para raiva humana), **621**
Rimantadina, 565
Rins, 746, 747, 747*f*
glomérulos, 525
RISC (complexo de silenciamento induzido por RNA), **251**, 253*f*
RIT (teste rápido imuno-histoquímico), **621**
Rituximabe (Rituxan), 501
Rizinas, **331**, 332*f*
Rizóbios, **294**, 776, 777*f*
Rizosfera, 776
RNA (ácido ribonucleico), **45**, 45*f*
agentes antimicrobianos e, 179
antibióticos que inibem, 552, 562
de transferência (tRNA). *Ver* RNA de transferência (tRNA)
de vírus, 5, 359, 359*t*, 361
DNA comparado a, 46*t*
estrutura, 204
mensageiro, 13, **45**, 204, **209**, 212*f*-213*f*
microRNAs e, **217**-218, 218*f*
na regulação da expressão gênica, 214-218
na síntese de proteínas, 142, 204, 209-213, 212*f*-213*f*, 217-218
nu, viroides e, 384
nucleotídeos, 209, 210, 210*f*
processamento em células eucarióticas, 211, 214*f*
ribossomal. *Ver* RNA ribossomal (rRNA)
ribozimas e, **117**
transcrição e, **209**, 210*f*
RNA de fita simples, produzindo DNA, 366*t*
RNA de fita simples, vírus envelopado de fita positiva, 365-366*t*, 374*t*, 377*f*, 385*t*
RNA de fita simples, vírus não envelopado de fita positiva, 365*t*, 374*t*, 377*f*, 385*t*
RNA de interferência (iRNA), **251**
RNA de transferência (tRNA), **45**, 204, **211**
de Archaea/Bacteria/Eukarya comparados, 267*t*
na tradução, 211, 212, 212*f*-213*f*
RNA mensageiro (mRNA), 13, **45**, 204, **209**, 212*f*-213*f*
antibióticos inibidores da síntese de, 562
códons e, **210**, 211*f*, 212*f*-213*f*
em vírus RNA, 376-378, 377*f*
na indução, 214, 216*f*
na tradução, 210-211, 212*f*-213*f*
no processamento de RNA eucariótico, 211, 214*f*
rastreamento do vírus do Oeste do Nilo e, 215*b*

RNA viral e PCR de transcrição reversa, 243
transcrição e, **209**, 210, 211, 213*f*
RNA positivo, 215*b*
RNA primase, 207*t*, 208*f*
RNA puro, viroides e, 384
RNA ribossomal (rRNA), **45**, 90, 98, 204, **209**
como base para o sistema filogenético na última edição do Bergey's Manual, 290
no estudo das relações evolutivas, 265, 283
ribotipagem e, 283. *Ver também* Sequenciamento de rRNA
técnicas de sequenciamento. *Ver* Sequenciamento de rRNA
RNA transcrito, 212, 214*f*
RNA viral, PCR de transcrição reversa e, 243
RNA-polimerase dependente de RNA, **376**, 377*f*, 378
RNA-polimerase, 207*t*
dependente de RNA, **376**, 377*f*, 378
na transcrição de eucariotos, 212, 214*f*
na transcrição de procariotos, 209-210, 210*f*
proteínas repressoras e, 216, 216*f*, 217*f*, 218*f*
RNAr. *Ver* RNA ribossomal (rRNA)
RNAs de interferência pequenos (siRNAs), **251**, 253*f*
Roaccutane, 590
Roedores
cães da pradaria e peste, 648, 651
como animais de estimação
febre da mordedura do rato e, **647**
tularemia e, 645*b*, 650*b*
como reservatórios de infecção, 400*t*, 650*b*, 662, 668
esquilos do solo
peste e, 648, 651
tularemia transmissível por, 642, 650*b*
infectados por toxoplasmose, gatos e, 664
ratos. *Ver* Ratos
síndrome pulmonar do Hantavirus associada a, 366*t*
vírus do sarcoma em, 381
roséola, 375, **595**
exantema causado por, 584*b*
herpes-vírus 6 e 7 como causa de, 595-596
Roseolovirus (HHV-6 e HHV-7), 365*t*, 375, 584*b*, 595
Rotavirus, 366*t*, **731**-732, 731*f*, 733*b*
vacina, 494*t*, 495*t*, 500, 732
RoundUp, herbicida, 257, 258*t*
Rous, F. Peyton, 9*f*, 380
RPR (reagina plasmática rápida) teste para sífilis, **760**
RSV (vírus sincicial respiratório), **695**, 702*b*
RTF (fator de transferência de resistência), **232**, 232*f*
Rubéola (sarampo alemão), **594**-595, 594*f*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
exantema macular causado por, 584*b*
gestação e, 767
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
Rubivirus como causa de, 365*t*, 383*t*, 419*t*
síndrome de rubéola congênita, **594**-595
como doença infecciosa notificável, 410*f*
vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 595
Rubéola. *Ver* Sarampo (rubéola)
Rubulavirus (vírus da caxumba), 366*t*, 733*b*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
portas de saída, 434
vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 725
Rum, 800
Rúmen, 772

S

Sabões e detergentes, 191, 191*f*, 196*t*
Sacarose (açúcar de cozinha), 36, 36*f*
fermentação e, 132*t*
pH salivas diminuído por, 128*c*
Streptococcus mutans e, na cárie dentária, 710*f*, 711
Saccharomyces cerevisiae ellipsoideus, 799
Saccharomyces cerevisiae (leveduras do fermento), 4*t*, 109*f*, 799, 806
cepas desenvolvidas por séculos, 799
como brotamento de leveduras, 323*f*
engenharia genética e, 250, 252*t*, 330
fator estimulador de colônias e, 252*t*
fermentação e, 129, 130*f*, 132*t*
interferons e, 252*t*
na hierarquia taxonômica, 271*f*
plasmídeos e, 230
utilizados na fabricação de pães, cervejas e vinhos, 330, 799
vacina contra o câncer cervical e, 252*t*
vacina para gripe e, 252*t*
vacina para hepatite B e, 330
Saccharomyces exiguus, 271*f*
Saccharomyces pastorianus, 799
Saccharomyces uvarum, 799
Saccharomycetaceae, na hierarquia taxonômica, 271*f*
Saccharomycetales, na hierarquia taxonômica, 271*f*
Saccharopolyspora erythraea, eritromicina derivada do, 550*t*
Sais biliares, bactérias gram-negativas e, 81
Sais de fosfato
efeito tampão dos, 152
meios de cultura e, 152
Sais, **33**, 33*f*. *Ver também* Cloreto de sódio (NaCl)
cristais, formação de, 27, 28*f*
na conservação de alimentos, 153, 184, 191-192
Salaminho, fermentação e, 132*t*
Saliva, **444**, 709-710
anticorpos IgA na, 473
como defesa contra patógenos, 445, 463*t*
como porta de saída, 434
enzima amilase salivar da, 445
fenólicos para desinfetar, 188
lisozima na, 83, 445, 710
patógenos possíveis em, 434
pH da, 128*c*, 133*c*, 445
sacarose diminuindo o pH da, 128*c*
substâncias na saliva que inibem crescimento microbiano, 445
transmissão de hepatite B pela, 727
Salmão, vacina DNA aprovada para, 496
Salmon, Daniel, 4*t*
Salmonela tifoide, 715
Salmonelas não tifoides, 715
Salmonella bongori, 278*c*, 300
Salmonella enterica, 4*t*, 299, 715
antibioticoterapia, bactérias de ácido-láctico e, 445
como arma biológica, 648*b*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 419*t*
reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
resistência a cefalosporinas transferidas por *E. coli*, 573*f*
salmonelose causada por, 419*t*, **715**-716, 715*f*, 726*b*
sorovares/sorotipos de, **299**-300
tipagem de fago para identificação da cepa de, 280*f*
Salmonella enteritidis, 715, 794*f*
Salmonella tennes Ver Sorotipagem impressão digital de DNA, 281*c*, 284*c*, 285*c*
Salmonella typhi, 300, 399
como produtor de endotoxinas, 428
febre tifoide causada por, 266*c*, 300, 419*t*, **716**, 726*b*
meio de cultura e, 160
portas de entrada, 419, 419*t*
Salmonella typhimurium, 715, 717*b*
Caso clínico, 796*c*, 797*c*, 801*c*, 804*c*, 806*c*, 807*c*
endotoxinas produzidas por, 425*f*
fórmula antigênica para, 299
ondulação da membrana por invasinas, 423, 423*f*
Salmonelose, 300, 399, 400*t*, **715**-716, 715*f*, 726*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
incidência de, 716*f*
período de incubação, 419*t*
porta de entrada, 419*t*
porta de saída, 434
reservatórios de infecção para, 400*t*
surto, 717*b*
transmissão por, 400*t*
Salpingite, **757**, 757*f*
Salsichas, fermentação e, 132*t*
Salvarsano, 10
SAM (microscopia de varredura acústica), **59**, 60*f*, 64*t*
Samambaias, como eucariotos, 6
Sangue artificial, porcos geneticamente modificados e, 251
Sangue do cordão umbilical, células-tronco colhidas do, 531
Sangue sintético, 730*b*
Sangue, 446-448, 638
artificial, pigmentos geneticamente modificados, 251
circulação de, 638, 638*f*, 639*f*
componentes
elementos formados, **446**-448, 447*t*, 638
plasma, **446**
filtração pelos glomérulos dos rins, 525
sepse e, 639-640
sintético, 730*b*
Sanitização
após desastres naturais, epidemia de cólera e, 720*b*, 721*b*
para reduzir doenças tropicais negligenciadas (NTDs), 623*b*
Sapatos de couro, fungos capazes de crescimento nos, 325
Sapinho (candidíase oral), 330, **596**, 597*f*, **765**
Sapos, deformados, 345*f*
Saprófitas, **140**
Saprolegnia ferax, 336*f*
Saquê, 804
micróbios utilizados na produção de, **800**
Saquinavir, 542*f*, 543, 556*t*, 565, 566
SAR 11, 292
Sarampo (rubéola), 584*b*, **593**-594, 594*f*
como doença contagiosa, 396
como doença de comunicação, 396
como doença infecciosa de notificação, 410*f*
como infecção sistêmica, **397**
como infecção viral persistente, 382, 383*t*
como um problema mundial de saúde, 498-499*b*
exantema macular causado por, 584*b*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 418, 419*t*
portas de saída, 434
taxas de mortalidade, vacinação e, 498-499*b*
vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 498-499*b*, 593-594
Sarampo alemão. *Ver* Rubéola (sarampo alemão)
Sarampo, alemão. *Ver* Rubéola (sarampo alemão)
Sarampo, caxumba, rubéola (MMR), vacina, 495*t*, 500, 593, 725
Sarcinas, **74**, 74*f*
Sarcoma de Kaposi, 18, 375, 410*f*, 540*t*
em pacientes com Aids, 539, 540*t*
HHV-8 *Rhadinovirus* como causa de, 365*t*, 375

interferon alfa para tratar, 460
reconhecimento inicial da conexão do HIV, 18, 534
Sarcoma, **380**
Sarcoptes scabiei (ácaros), 597
Sargassum, 332
SARS (síndrome respiratória aguda severa), **16**, 410*f*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
Saturação na concentração do substrato, **115**, 115*f*
Saúde pública
bactérias resistentes a antibióticos e, 17-19
doença infecciosa de notificação, **410**-412
doenças infecciosas emergentes e, **16**-19, 407
doenças tropicais negligenciadas (NTDs) e, 622-623*b*, 735-741
kits de testes caseiros para DSTs, 752-753*b*
mudanças climáticas e doença, 658-659*b*
surtos de *E. coli* 0157:H7, 18
vacinação contra sarampo e, 498-499*b*
vacinas contra coqueluche como triunfo de, 682*b*
vírus do Oeste do Nilo, 215*b*, 626, 628*b*
Saunas/banheiras, exantemas e, 586-588
Saxitoxinas, **335**, **433**
Schistosoma (trematódeo do sangue), 346, 352*t*, 622*f*, 668-670, 668*b*, 669*f*, 735*f*
Schistosoma haematobium, 669
Schistosoma japonicum, 669
Schistosoma mansoni, 669, 670
Schizosaccharomyces, 323
Schulz, Heide, 12
Sebo, **444**, 445, 463*t*, 580
acne e, 589
Seca, resistência a bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
Secreções vaginais
como defesa contra patógenos, **444**, **445**, 463*t*
pH da, 445
Seleção artificial, **241**
Seleção clonal de células B, 475-477, 476*f*
Seleção indireta (negativa) para identificação de células mutantes, **223**
Seleção natural, **218**, 233
Charles Darwin e, 265
coevolução e, 417
definição de, 417
evolução e, 233, 265, 417
resistência antibiótica e, 573*b*
seleção artificial vs., **241**
transferência horizontal de genes e, 573*b*
Seleção negativa (indireta) na identificação de células mutantes, **223**
Seleção positiva (direta) para detectar células mutantes, **223**
Seleção tímica, **479**, 526
Seleção, 241
artificial, **241**
de bactérias com fatores de resistência, 232
de plantas geneticamente desejáveis, 256
natural. *Ver* Seleção natural
Selênio, nanotecnologia e redução de toxicidade, 256, 256*f*
SEM (microscopia de varredura eletrônica), 60*f*, **61**, 64*t*
micrografia de *E. coli*, 55*f*
micrografia de *Paramecium*, 60*f*, 64*t*
tamanhos de espécies e, 55*f*
Sêmen, transmissão de hepatite B pelo, 727
Semipermeabilidade (permeabilidade seletiva), **86**
Semmelweis, Ignaz, 9, 176, 189, 402, 408, 641
Sensibilidade de testes diagnósticos, **500**
Sepse gram-positiva, 640
Sepse grave, **640**
sepse neonatal, *Streptococcus agalactiae* e, 311, 313*c*, 314*c*, 640
Sepse puerperal (febre puerperal), 9, 189, 408, **640**-641, 643*b*
Sepse, **178**, **397**, **639**-640, 640*f*
em bovinos, *Pasteurella* e, 301
gram-negativos (choque endotóxico), 640
gram-positivos, 640
grave, **640**
liberação de endotoxinas com antibioticoterapia para, 640
linfangite e, **640**, 640*f*
Listeria monocytogenes como causa de, 612
neonatal, 640
Pseudomonas aeruginosa e, 297
puerperal (febre puerperal), **640**-641, 643*b*
Staphylococcus aureus como causa de, 582. *Ver também* Infecções associadas aos cuidados de saúde (HAI)
Streptococcus pyogenes como causa de, 585
tempestade de citocinas e, 471
terapia para, 641
Septicemia, 12, 73*c*, **397**, **639**
Caso clínico, 73*c*, 83*c*, 85*c*, 91*c*, 94*c*
contagem de leucócitos e, 441*b*
linfangite e, **640**, 640*f*
Septo dos esporos, 92, 93*f*
Septos, **321**
Sequenciamento de ácidos nucleicos, rastreamento do vírus do Oeste do Nilo e, 215*b*
Sequenciamento de rRNA, 283
de Archaea/Bacteria/Eukarya, comparados, 267*t*
em materiais fossilizados, 268-269, 281
espécies de *Chlamydia* e, 290
espécies de estreptococos e, 270
para mostrar relações evolutivas, 265-266, 268-269, 268*f*, 281
sequências de "assinatura" nos domínios, filos, 283
Sequenciamento do DNA
bioinformática e, **253**-254
fungos colocados mais próximos dos animais do que das plantas, 265
genética reversa e, **254**
na pesquisa da fibrose cística, 254
sequenciamento por canhão e, **252**-253, 254*f*
Sequenciamento *shotgun*, **252**-253, 254*f*
Sequenciamento, de DNA, 253, 254*f*
sequenciamento *shotgun*, **252**-253, 254*f*
Sequências de bases dos cromossomos, 205
Sequências de inserção (SI), **233**, 233*f*
Sequoias, *Phytophthora ramorum* e, 336
Serina (Ser), fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
Seringas, Aids, hepatite B transmissível por, 434
Serratia marcescens, 300, 533
biofilmes e, 149
Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, 410, 412
Serviço Postal dos Estados Unidos, bioterrorismo com antraz e, 648*b*
SFC (síndrome da fadiga crônica), **633**
Shiga, Kiyoshi, 9*f*
Shigella boydii, 714
Shigella dysenteriae, 648*b*, 714
Shigella flexneri, 714
Shigella sonnei, 714
Shigelose (disenteria bacilar), 300, 452, **714**-715, 714*f*, 715*f*, 726*b*
bactérias *Shigella* como causa de, 300, 714-715. *Ver também* Gênero/spp. de *Shigella*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 418, 419*t*
portas de saída, 434
transmissão pela água e, **400**
SHU. *Ver* Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)
Shunt da hexose monofosfato. *Ver* Via das pentoses-fosfato (shunt da hexose-monofosfato)
SI (sequências de inserção), **233**, 233*f*
Sideróforos, **424**, 424*f*, 434*f*
enterobactina e, 424*f*
proteínas ligadas ao ferro e, **461**-462
Sífilis cardiovascular, 760
Sífilis congênita, **760**
Sífilis gomatosa, 759-760, 759*f*
sífilis, 19, 307, **757**-760, 758*f*, 759*f*, 766*b*. *Ver também Treponema pallidum*
cancros da, **758**-759, 759*f*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
congênita, **760**
diagnóstico de, 56, 58, 58*f*, 62*t*, 760
exantemas da, 759, 759*f*
gestação e, 760, 767
gomas da, **759**-760, 759*f*
incidência e distribuição, 19, 758, 758*f*
meios de cultura e, 160, 394
período de incubação, 419*t*, 758
período latente, 759
portas de entrada, 418, 419*t*
progressão da
fase primária, 758-759, 759*f*
fase secundária, 759, 759*f*
fase terciária (fase tardia), 759-760, 759*f*
questões de cultura com, 160
sistema nervoso central afetado na fase tardia, 760
tratamentos para, 561, 760
salvarsano utilizado inicialmente para tratar, 10
Silenciamento gênico, **251**, 253*f*
como processo natural ocorrendo em organismos, 251
genética reversa e, **254**
Silenciamento, gene, **251**, 253*f*
Sílica, na parede celular de diatomáceas, 333*t*, 335
Simbiose *Azolla*-cianobactérias, 776, 777*f*
Simbiose, 94*b*, 102, 258, **392**-393, 393*f*, **772**
algas e moluscos gigantes, 337
entre microbiota normal e hospedeiro, 392-393, 393*f*
processo de fixação do nitrogênio e, 154
ruminantes e, 772
trufas e, 772, 772*f*
Símbolo radura, 797
Simplexvirus (HHV-1, HHV-2), 365*t*, 368*f*, 375, 376*f*, 383*t*. *Ver também* vírus herpes simples
infecção latente por, 382
Vírus oncolítico como, **382**
Simulect (basiliximabe), 531
Sinais (químicos)
biofilmes e, 54*b*, 157
como sinais de alarme (alarmonas), 217
Sinais de alarme (químicos), AMP cíclico como, 217, 218*f*
Sinais químicos
biofilmes e, 54*b*, 157
sinais de alarme (alarmonas), 217, 218*f*
Sinais, vs. sintomas, **395**-396, 398
Sincício, **431**, 431*f*, 695
Síndrome da fadiga crônica (SFC), **633**
Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). *Ver* Aids

Síndrome da pele escaldada, 427*t*, **583**, 583*f*
Síndrome da rubéola congênita, **594**-595
Síndrome de choque tóxico (SCT), 427, 427*t*, **583**-584, 587*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
estreptocócica, 12, 406*t*, 410*f*, **586**
exantema causado por, 587*b*
exotoxinas como causa de, 427*t*
fagos lisogênicos e, 372
sepse por gram-positivos e, 640
sintomas, 427*t*
Staphylococcus aureus como causa de, 310, 427*t*, 583-584, 587*b*
cepa de toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSCT-1), 584
Síndrome de choque tóxico estreptocócico (SCT estreptocócico), 12, 406*t*, 410*f*, **586**
Síndrome de DiGeorge, 531*c*, 533, 534*t*
Síndrome de emaciamento, causada por *Cyclospora cayetanensis*, 406*t*
Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, 383
Síndrome de Guillain-Barré
Campylobacter gastroenteritis e, **722**
raiva diagnosticada erroneamente como, 621
Síndrome de Kawasaki, **670**
Síndrome de Reye, **591**
Síndrome de Wiskott-Aldrich, 534*t*
Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)
como doença infecciosa notificável, 410*f*
E. coli 0157:H7 e, 719
Síndrome hemorrágica pulmonar, 750
Síndrome inflamatória de resposta sistêmica (SIRS), 639-640
Síndrome pós-pólio, 619
Síndrome pulmonar por *Hantavirus*, 366*t*, 400*t*, **661**, 662*b*
aquecimento global e, 407
como doença infecciosa notificável, 410*f*
doenças infecciosas emergentes, 406*t*, 407
reservatórios/transmissão devido à, 400*t*
Síndrome pulmonar, *Hantavirus*, 366*t*, 400*t*, 406*t*, 407
Síndrome respiratória aguda severa (SARS), **16**, 410*f*
como doença infecciosa emergente, 406*t*
Síndrome respiratória aguda severa associada a coronavírus (SARS-CoV), 16, 358, 366*t*, 406*t*, 410*f*, **695**
Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), **16**
como doença infecciosa emergente, 406*t*
Síndrome respiratória do Oriente Médio por coronavírus (MERS-CoV), 16, 406*t*, **695**
Síndrome tóxica do segmento anterior (TASS), 418*c*, 424*c*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
Síndrome, **395**
Síndromes e, **395**
taxas de vacinação, imunidade herdada e, **397**, 493, 593
tempo e, 397-398
Transmissão
pela água, 781
por contato (direto ou indireto), 399, 401*f*
por gotículas, **399**, 401*f*
por veículos, **399**-401, 401*f*
zoonoses, **399**, 400*t*
Sinergismo, **574**, 574*f*
de peptídeos antimicrobianos (AMPs), 462
na associação de antibióticos, 561-562, 563*f*, **574**, 574*f*
Síntese de DNA
a partir de nucleosídeos com desoxirribose, 206
a partir de nucleotídeos, 142
antibióticos que inibem, 562
necessidades de nitrogênio, 154
Síntese de proteínas, 209-214, 212*f*-213*f*
aparelho de Golgi e, 100
aspectos evolutivos, 103
células procarióticas, 209-211, 212*f*-213*f*
células eucarióticas vs., 103, 211-212
sítio de, 90, 98, 210
transcrição e, 206*f*, **209**, 210*f*, 211
código genético e, 204, 214*f*
descobertas inicias sobre, 13
inibidores
agentes antimicrobianos, 188
antimicrobianos, 551*f*, 552, 553*f*, 555*t*, 560-562
necessidades nitrogenadas para, 154
regulação de, 214-218
ribossomos e, 98, 209, 211, 212, 212*f*-213*f*
RNA e, 142, 204, 209-214, 212*f*-213*f*
sítios de, 100
tradução e, 210-211, 212*f*-213*f*
transcrição e, **209**, 211-212, 213*f*
Síntese de RNA
antibióticos que inibem, 562
de nucleosídeos trifosfatos com ribose, 206
necessidades de fósforo, 154
necessidades de nitrogênio, 154
Síntese por desidratação, **35**, 36*f*, 42,42*f*, 110
Sintomas, vs. sinais, **395**-396, 398
Sinusite, **677**
siRNAs (RNAs de interferência pequenos), **251**, 253*f*
Sirolimo (Rapamune), 531
SIRS (síndrome inflamatória de resposta sistêmica), 639-640
Sistema ABO de grupo sanguíneo, **522**, 522*t*
anticorpo IgM e, 473
transfusões e, 522-523
Sistema circulatório, **638**, 638*f*
doenças microbianas do, 637-674
bacterianas, 639-655
helmínticas, 668-670, 668*b*
protozoários, 661-667
transmissíveis por vetores, 642, 647-655, 650*b*
virais, 655-661
estrutura/função, 637, 638-639, 638*f*
sistema linfático na relação com, 638-639, 639*f*
Sistema Clear Light, para tratar a acne, 589-590
Sistema complemento, **456**-460, 463*t*
ação em cascata da , 456
ativação de, **456**-457, 457*f*
em reações de transfusão, 516*t*, 522
por anticorpos, 477, 478*f*, **479**
resultados da, 458, 459*f*
via alternativa, **456**-457, 457*f*, 459*f*
via clássica, **456**, 457*f*, 459*f*
via da lectina, **457**, 457*f*, 459*f*
deficiências herdadas do, 458
doenças causadas por, 458
evasão por micróbios, 458-460
funções de, 456
papel nas defesas dos hospedeiros, 463*t*
proteínas reguladoras de, 458
resultados da ativação (visão geral), 458, 459*f*
sistema de numeração de proteínas, 456
teste para níveis de atividade, 462*b*
Sistema de cinco reinos, proposta de Whittaker do, 265
Sistema de classificação de dois reinos, 265
Sistema de lodos ativados, **786**, 787*f*
Sistema de três domínios, 5-6, 265-268, 266*f*, 267*t*
relações evolutivas, 265-268, 266*f*, 267*t*
Sistema digestório, 707-745, **708**
ciclo fecal-oral e, **707**
doenças microbianas, 707-745
bacterianas, 709-724, 726*b*
fúngicas, 732-733, 737*b*
helmínticas, 735-741, 737*b*
por protozoários, 733-735, 737*b*
virais, 378, 724-732, 733*b*
estrutura/função, 708, 708*f*
infecções em, vs. intoxicação, **712**-713
inter-relação do sistema imune com, 708
microbiota normal do, 299-301, 306, 392*t*, 518*b*, 708-709
ruminantes, micróbios em biofilmes e, 157
Sistema fagocítico mononuclear (reticuloendotelial), **449**, 450*f*, 643
Sistema HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point), **795**
Sistema Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP), **795**
Sistema imune
biofilmes e, 156
destruição extracelular por, 484
diagnóstico imunológico, 500-511
distúrbios, 515-547
Aids, 534-544
câncer, 532-533
Caso clínico, 517*c*, 521*c*, 531*c*, 534*c*, 544*c*
doenças autoimunes, **526**-528
hipersensibilidade, 516-526
imunodeficiências, **533**-544
reações do complexo HLA, 528-532
envelhecimento e declínio do sistema imune, 455, 515
fungos patogênicos oportunistas e, 330
imunidade adaptativa, **440***b*, 468-491, **469**
imunidade inata, 439-467, **440***b*
papel do sistema complemento no, **456**-460
reconhecimento de si mesmo vs. reconhecimento de corpo estranho e, 469, 483, 486, 488*f*, 526
reprogramação do, para transplantes, 531-532
suprimido
para evitar a rejeição de transplantes, 515
suscetibilidade a infecções associadas a cuidados de saúde, 404
vacinações, 487, 493-500
Sistema linfático, **448**-449, 448*f*, **638**, 639*f*
doenças microbianas do, 637-674
bacterianas, 639-655, 643*b*, 650*b*, 668*b*
helmínticas, 668-670, 668*b*
protozoários, 650*b*, 661-667
transmissíveis por vetor, 642, 647-655, 650*b*
virais, 643*b*, 650*b*, 655-661
estrutura/função, 448*f*, 638-639, 639*f*
relação do sistema circulatório com, 638-639, 639*f*
Sistema nervoso
barreira hematencefálica e, **608**, 609*f*
doenças microbianas, 607-636
bacterianas, 609-618, 615*b*
fúngicas, 615*b*, 626-627
por príons, **630**-632, 632*b*
por protozoários, 615*b*, 627-630, 629*f*
virais, 618-626, 628*b*, 632*b*
estrutura/função das, 608-609, 608*f*, 609*f*
vias de invasão patogênicas, 608, 609*f*
Sistema nervoso central (SNC), **608**, 608*f*
Sistema nervoso periférico (SNP), **608**, 608*f*
patógeno da hanseníase e, 617
vírus da raiva e, 621

Sistema reprodutivo feminino, **747**, 748*f*
doenças bacterianas do, 751-762, 764*b*, 766*b*
Sistema reprodutor masculino, **747**, 748*f*
doenças bacterianas do, 751-761
Sistema respiratório, 676*f*, 677*f*
defesas físicas contra micróbios, 443, 675, 676*f*, 677*f*
doenças bacterianas, 676*c*, 678-680, 681-694, 702*b*
doenças comumente contraídas por, 418, 419*t*
doenças fúngicas do, 698-701, 702*b*
estrutura/função do, 676, 676*f*, 677*f*
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 403*t*, 404*t*, 405
microbiota normal do, 301, 392*t*, 677
trato respiratório inferior
doenças bacterianas, 54*b*, 77, 681-694, 702*b*
doenças fúngicas, 698-701, 702*b*
doenças virais, 694-698, 702*b*
estrutura/função do, **676**, 677*f*
trato respiratório superior
como porta de entrada, 418, 419*t*, 434*f*
como porta de saída, 434
doenças bacterianas do, 678-680, 681*b*
doenças virais do, 375, 378, 680, 681*b*
estrutura/função do, **676**, 676*f*
proteção de anticorpos IgA e, 474
Sistema reticuloendotelial
brucelose persiste em, 643
macrófagos e, **449**, 450*f*
Sistema Rh de grupo sanguíneo, 523, 523*f*
Sistema rotativo de filtro biológico, **787**
Sistema urinário, **746**, **747**, 748*f*
doenças bacterianas do, 749-751, 750*b*
estrutura/função do, 747, 747*f*, 748*f*
microbiota normal do, 392*t*, 748
Sistemas de ar condicionado, *Legionella* e, 298
Sistemas de classificação natural, 265, 268
Sistemas de tratamento de água municipais, cloraminas para desinfetar, 189
Sistemas de ventilação, nos hospitais, infecções associadas aos cuidados de saúde e, 404
Sistemas reprodutivos, **746**, 748*f*
doenças bacterianas dos, 751-762, 764*b*, 766*b*
doenças fúngicas dos, 764-765, 764*b*, 766*b*
doenças protozoóticas dos, 765-767, 766*b*
doenças virais dos, 762-764, 766*b*
estrutura/função dos, 747-748, 748*f*
microbiota normal dos, 392*t*, 748
Sistemática (filogenia), **265**
Sítio alostérico, **116**, 116*f*
Sítio ativo de enzimas, 112, 112*f*, 116*f*
Sítios de injeção, controles microbianos e, 177, 177*t*
sítios de ligação de antígenos, **472**, 473*f*
resultados da ligação com anticorpos, 478, 478*f*
Sítios imunologicamente privilegiados/tecidos, rejeição de transplantes e, 529
Sítios receptores, na multiplicação viral, 373
Sítios/tecidos privilegiados, rejeição de transplantes e, **529**
SIV (vírus da imunodeficiência de símios), 535
SLE (encefalite de St. Louis), 365*t*, 625, 628*b*
Smith, Hamilton, 222
Smith, Theobald, 668
Smoothbeam, para tratar acne, 589-590
Snow, John, 408
SNP (sistema nervoso periférico), **608**, 608*f*
snRNPs (ribonucleoproteínas nucleares pequenas), 207*t*, **212**, 214*f*
SOD (superóxido dismutase), 155*t*, **155**, 464*c*
modificado geneticamente, 252*t*
Sódio (Na)
como íon, 27, 28*f*, 32*f*
número atômico/peso atômico, 26*t*
Sodoku (febre da mordedura do rato), 647
Soja
Coniothyrium minitans e, 330
Phytophythora infestans infesta, 336
Solo
como a "fogo biológico," 773
como reservatório de infecção, 295, 306, 312, 313, 399, 614, 644, 646, 664*c*
fungos patogênicos no, 329, 329*t*, 331*c*, 399
infecções transmissíveis por, 668*b*
protozoários que habitam, 337
rastreamento para micróbios que produzem antibióticos, 550
Solução de cloreto de cálcio, na engenharia genética, 245
Solução hipertônica, **89**, 89*f*
crescimento microbiano e, 152, 152*f*
Solução hipotônica, **89**, 89*f*
Soluções
ácidas vs. alcalina, 33, 33*f*
hipertônicas, **89**, 89*f*, 152, 152*f*
hipotônicas, **89**, 89*f*, 153
isotônicas, **88**, 89*f*, 152*f*
Soluções ácidas, 33, 33*f*
alcalino vs., 33, 33*f*
crescimento microbiano e, 34, 152
Soluções alcalinas, 33, 33*f*
ácidas vs., 33, 33*f*
crescimento microbiano e, 152
Soluções aquosas
de etanol, 189-190
ação biocida do, 189*t*
etanol e água, 189
formalina, 192
tinturas como antissépticos, **188**
Zephiran e água, 190
Soluções de heparina IV, *P. fluorescens* (Caso Clínico), 150*c*, 162*c*, 170*c*, 172*c*
Soluções de reidratação oral, preparação para catástrofes e, 721*b*, 721*f*
Soluções isotônicas, **88**, 89*f*, 152*f*
Solutos, **32**
Solventes, **32**, 33*f*
Somatostatina
E. coli modificada geneticamente e produção de, 251
genes quimicamente sintetizados e, 248
Sondas de DNA, **249**, 249*f*, **281**, 282*f*, 283, 511
no *Southern blotting*, 254, 255*f*, **281**, 282*f*
por hibridação de colônias, **249**, 249*f*
tecnologia do *chip* de DNA e, **283**, 283*f*
Sondas, DNA, **249**, 249*f*
para identificação de patógenos, 249
Sorbato de potássio, 192
Sorbitol
bactérias entéricas e, 276*f*
fermentação e, 132*t*
por *E. coli*, 131
Sorbose, como produto final da fermentação, 132*t*
Soro do leite, **799**
como resíduo líquido produzido pela indústria de laticínios, 801*b*
na produção de queijo, 799, 799*f*
utilizado para produção de xantonas, 801*b*
Xanthomonas campestris utilizada na produção de xantonas a partir de, 801*b*
Soro fetal bovino, 486-487
Soro, 462*b*
antissoro e, **276**-277, **487**, 614
coleção de laboratório de, 462*b*
novilho fetal, 486-487
porcentagens de anticorpos, 474*t*
separação de proteínas por eletroforese em gel, 487, 487*f*
título de anticorpos, **486**, 486*f*, **504**-505, 504*f*
Soroconversão, **505**, 538*f*, **540**
Sorologia/testes sorológicos, **276**-278, **277**, 278*f*, 279*f*, 299, **487**
não treponêmico, 760
teste de aglutinação em lâmina, **277**, 278*f*
teste ELISA, **278**, 278*f*, **509**-510, 510*f*
tipagem de vírus, 506
tipagem tecidual, 528, 529*f*
tipo treponêmico, 760
Western blotting, **278**, 279*f*, 368, 504, **511**
Sorotipos, 12, **277**, **299**
de *Salmonella enterica*, 299
Sorovares, **78**, **277**, **299**
de *Salmonella enterica*, 278*c*, 299-300
de *Vibrio cholerae* 0139, evolução e, 406, 406*t*
teste de aglutinação direta e, 504
Sorvete
espessantes produzidos por algas usados em, 334
tempo de pasteurização/temperatura, 182
Southern blotting, **254**, 255*f*, **281**, 282*f*, 511n
Southern, Ed, 511*b*
Spallanzani, Lazzaro, 6
Sphaerotilus natans, 295, 295*f*, 786
Spirillum minus, como causa de febre da mordedura do rato (febre espiralar), **647**, 649*b*
Spirillum volutans, 295, 295*f*
coloração do flagelo de, 67*f*
Spirochaetes, 291*t*, 307
Sporothrix schenckii, 329*t*, 587*b*, 596
Spray nasal para vacina contra *influenza*, 494*t*
Stachybotrys, 329*t*, 330, 432
Stanley, Wendell M., 13, 359
Staphylococcus aureus intermediário à vancomicina (VISA), **17**, 411*b*
como doença infecciosa de notificação nacional, 410*f*
Staphylococcus aureus resistente à meticilina. *Ver* MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina)
Staphylococcus aureus resistente à vancomicina (VRSA), 11, **17**, 201, 233, 406*t*, 411*b*, 559
como doença infecciosa de notificação nacional, 410*f*
Staphylococcus aureus, 1, 1*f*, 2-3, 309-310, 309*f*, 579*f*
biofilmes e cateteres, 16*f*
celulite causada por, 588*b*
como coagulase-positivo, 582
como estafilococos mais patogênicos, 582
como microbiota normal
da pele, 15*c*
do nariz, orofaringe, 1, 1*f*, 392*t*, 582
dos olhos, 392*t*
desinfetantes e, 187*f*
endocardite causada por, 641, 643*b*
enterotoxinas produzidas por, **310**, 426, 427*t*
estafilocinase produzida por, 422
hibridização *in situ* com fluorescência e, 284*f*
impetigo e, **583**, 583*f*
infecções associadas aos cuidados de saúde e, 403, 403*t*, 411*b*
infecções de pele e, 2*c*, 15*c*, 17*c*, 18*c*, 582-583, 583*f*, 586*b*, 587*b*
infecções oftálmicas pós-operatórias e, 549*c*
inflamação aguda causada por, 453

intermediário para vancomicina (VISA), **17**, 410*f*, 411*b*
intoxicação alimentar causada por, 310, 427*t*, 713-714, 713*f*, 726*b*
intoxicações causadas por, **712**
mecanismos de aderência semelhantes à ligação viral, 421
meio de cultura para identificação, 161, 162*f*
otite média causada por, **679**, 681*b*
resistência a antibióticos e, 17, 17*c*, 18*c*, 309
resistência à penicilina, 17, 309
resistente à meticilina (MRSA). *Ver* MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina)
resistente à vancomicina (VRSA), 11, **17**, 201, 233, 406*t*, 410*f*, 411*b*, 559
síndrome da pele escaldada causada por, 427*t*, **583**, 583*f*
síndrome do choque tóxico e, 310, 427, **583**-584, 587*b*
suco gástrico incapaz de destruir, 445
superantígenos produzidos por, 427
testes bioquímicos e, 134*f*, 275*b*
toxinas produzidas por, 231, 309-310, 427, 427*t*
Staphylococcus epidermidis, 393*f*
cateteres, biofilmes, e, 581, 582*f*
como microbiota normal dos olhos, 392*t*
do nariz, orofaringe, 392*t*
como patógeno associado aos cuidados de saúde, 581
infecções cutâneas e, 581
infecções oftálmicas pós-operatórias e, 549*c*
relações simbióticas (comensalismo) de, 392, 393*f*
teste de fermentação para detectar, 134*f*
Staphylococcus saprophyticus, cistite causada por, 749, 750*b*
STEC O157 associada a minizoológicos, 724*c*, 731*c*, 739*c*
STEC. *Ver* Toxina Shiga produzida por *E. coli* (STEC)
Stents, cardiovasculares
colonizados por biofilmes, 421
sirolimo (Rapamune) para prevenir rejeição, 531
Stewart, Sarah, 381
STM (microscopia de varredura por tunelamento), **61**, 61*f*, 64*t*
micrografia da proteína RecA de *E. coli*, 61*f*, 64*t*
preparação da amostra e, 61
Stramenopila (reino), 335
Streptobacillus moniliformis, febre da mordedura do rato estreptobacilar causada por, 647, 649*b*
Streptococcus agalactiae, 290*f*, 311, 313*c*, 640
sepse neonatal causada por, 311, 313*c*, 314*c*, 640
Streptococcus equisimilis H46A, 422*b*
Streptococcus faecalis, 270
Streptococcus mutans, 202*b*, 311, 420, 430
Actinomyces, dextrano e placa dentária, 420
cáries dentárias e, 77, 110*c*, 128*c*, 133*c*, 202*b*, 311, **709**-711, 710*f*, 712*b*
glicocálice de, 77
glicosiltransferase produzida por, 420
Streptococcus pneumoniae
broncopneumonia após gripe causada por, 397
cápsula de, virulência e, 226-227, 227*f*, 421, 430, 452, 496
como microbiota normal do nariz, orofaringe, 392*t*
como patógeno oportunista, 393
doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
evasão da fagocitose e, 452
experimentos de Griffith com, 226-227, 227*f*
meningite (pneumocócica) causada por, 310*c*, 610, 611, 615*b*
não encapsulada, cepa não virulenta de, 226-227, 421
otite média causada por, **679**, 681*b*
período de incubação para, 419*t*
pneumonia pneumocócica causada por, 311, 419*t*, 421, **689**, 689*f*, 691*b*
portas de entrada, 419*t*
processo de transformação do DNA e, 226-227, 227*f*
resistência a antibióticos β-lactâmicos, 571
vacina, 494*t*, 496, 610, 680
virulência e, 77, 226-227, 227*f*, 421, 430
Streptococcus pyogenes, 4*t*, 310-311, 584-585
amigdalite estreptocócica causada por, **678**, 678*f*
como bactérias "devoradoras de carne", 277, 585, 585*f*
como estreptococos beta-hemolítico mais importante, 585
doenças causadas por, 310-311, 395
eficácia do etanol contra, 189*t*
escarlatina causada por, 310, 395, 678, 681*b*
estreptoquinase produzida por, 422, 422*b*, 585, 678
evasão da fagocitose e, 452
febre puerperal causada por, 408, **640**-641, 643*b*
febre reumática causada por, **641**
fonte de ferro para, 462
impetigo e, **583**, 583*f*
meios diferenciais para identificação, 161
otite média causada por, **679**
pericardite causada por, 643*b*
proteína M e, 311, **421**, 452, 585*f*, 586
síndrome do choque tóxico e, 372, 406*t*, 410*f*
sorotipos de, 277
toxina eritrogênica e, 229
Streptococcus salivarius, 133*c*
Streptococcus sobrinus, 133*c*
Streptococcus thermophilus, utilizado na fabricação de iogurtes, 799
Streptococcus viridans, 641
Streptomyces aureofaciens, clortetraciclina, tetraciclina derivada de, 550*t*
Streptomyces avermectinius, ivermectina derivada de, 557*t*, 567
Streptomyces fradiae, neomicina derivada de, 550*t*
Streptomyces griseus, estreptomicina derivada de, 550*t*
Streptomyces hygroscopius, 805
Streptomyces nodosus, anfotericina B derivada de, 550*t*
Streptomyces venezuelae, cloranfenicol derivado de, 550*t*
Strongyloides stercoralis, 352*t*
STRs (repetições curtas em *tandem*), **205**
Sublimação, na preservação de culturas bacterianas, 163
Subprodutos, vias metabólicas e, 119
Substância polimérica extracelular (EPS), 77
Substâncias antimicrobianas, 439
de imunidade inata, 456-464
como uma segunda linha de defesa, 442, 456
interferons, **460**-461, 463*t*
peptídeos antimicrobianos, **462**-463, 463*t*, 575
proteínas ligadoras do ferro, **461**-462, 463*t*
sistema complemento, **456**-460, 463*t*
Substâncias químicas de embalsamamento, 192
Substâncias químicas mutagênicas, 220-222, 221*f*
provocando mutações de mudança de fase, 221-222
Substrato, **111**-114, 113*f*
concentração de, 114, 115, 115*f*
no metabolismo, 108*b*
Subunidades de ribossomos, 90-91, 91*f*, 98
Subunidades de vacinas, **251**, **496**
Succinil-CoA, 124*f*, 143*f*
Suco de maçã, contaminado, impressão digital de DNA para rastrear, 256*f*
Suco gástrico
como defesa química contra patógenos, **445**, 463*t*
pH do, 445
toxinas não destruídas por, 445
Sucos de fruta, técnicas de alta pressão para preservar, 184
Sucrase, 113*t*
Suínos
como reservatórios de infecção, 400*t*
gripe aviária e, 364*b*
modificado geneticamente como doador de órgãos, 530
modificados geneticamente, sangue artificial e, 251
platelmintos em, 348, 352*t*
subtipos de vírus *influenza* A e, 16, 364*b*
válvulas cardíacas de, 529
Suínos, como reservatórios de infecção, 364*b*, 400*t*
Sulcos alimentares, 338
Sulfadiazina de prata, 190, 196*t*, 563, 589
Sulfadiazina, 190
Sulfametoxazol, 555*t*, 563, 563*f*
concentração inibidora mínima (CIM) de, 569*f*
Sulfanilamidas (medicamentos à base de sulfa), 11, 548, 549, 551*f*, **563**, 563*f*
como antimetabólitos para PABA, 553
como inibidor enzimático, 115-116
modo de ação/espectro de atividade, 555*t*
suscetibilidade de bactérias gram-negativas vs. gram-positivas a, 84*t*
Sulfato de magnésio, em meios quimicamente definidos, 158*t*
Sulfato de potássio de alumínio (alúmen), 784
Sulfatos de cobre, 806
Sulfeto de hidrogênio, 776
bactérias verdes e, 133, 137
como fonte de energia para bactérias, 12, 139, 295, 296, 315
gêneros de Desulfovibrionales e, 301
respiração anaeróbia e, 126
testes bioquímicos para identificar, 132, 135*f*
Sulfetos de cobre, 806
Sulfitos, alergias a, 521
Sulfonamidas, resistência de genes para, 232, 232*f*
Sulfonas, para tratar hanseníase, 618
Suor (perspiração), **444**-445, 580, 580*f*
febre e, 455
glândulas na pele e, 444-445
propriedades antimicrobianas, 392*t*
Super reino Excavatae, 338, 339*f*
Superantígenos, 427*t*, **427**, 471, 515, 583
Superbactérias, **570**
Superinfecções, **550**-551
uso frequente de tetraciclinas levando a, 561
Superóxido dismutase (SOD), 155*t*, **155**, 464*c*
modificado geneticamente, 252*t*
Suplementos de ferro, 417
Suportes (rizinas) de liquens, **331**, 332*f*
Suportes de algas, **332**
Suramina, 627, 632*b*
Surfacina, 190
Surfactantes. *Ver* Agentes ativos de superfície (surfactantes), como agentes antimicrobiano
Suscetibilidade, 439, **442**

Suspensões de endósporos, para testar a eficiência da esterilização, 181
Swarming de bactérias, *Proteus*, 79*f*, 300, 300*f*
Swarming, na motilidade bacteriana, 78, 79*f*, 300*f*
Switchgrass (gramínea *Panicum virgatum*), 807
Synagis (palivizumabe), 695
Synechococcus, 780
Synercid (dalfopristina), **561**-562
  modo de ação/espectro de atividade, 555*t*

T

Tabes dorsalis, 760
Tabletes Chlor-Floc, para desinfetar a água, 189
Tacrolimo (FK506), 531
Taenia saginata, 348, 352*t*, 736, 737*b*
Taenia solium, 348, 352*t*, 400*t*, 736, 737*b*
Takamine, Jokichi, 804
Talaromyces, 327*f*
Talo (corpo), **321**, 322
  de algas, 332-334
  de liquens, 331, 332*f*
Tamanhos, do vírus, 360*f*
Tamiflu (oseltamivir), 556*t*, 566, 698
Tamm, Sid, 94*b*
Tampões (químicos), **34**, 152
  pH, 34
  temperatura, água e, 32
Tampões de pH, **34**
Tanques sépticos, **788**-789, 788*f*
Taquicardia, como complicação da febre, 455
Taquizoítos, **340**
  na toxoplasmose, 663*f*, 664
Tártaro, dentário, 421
TASS (síndrome do segmento anterior tóxico), 418*c*, 424*c*, 429*c*, 433*c*, 435*c*
Tatum, Edward L., 13
Tatus
  como reservatório de infecções, 662
  utilizados para a cultura de *M. leprae*, 160, 617
Taxa de incidência, 389
Taxa de morbidade, **412**
Taxa de mortalidade, **412**
Taxa de reação, **111**
Taxa de reversão, espontânea, 224
Taxa metabólica, aumentada, com a febre, 455
Taxis, **78**
Taxol
  modificado geneticamente, terapia do câncer de ovário, 252*t*
  produzido por *Taxomyces*, 330
  teixos e, 330
Taxomyces, 330
Táxon, **265**
Taxonomia, 264, **265**
  avanços em, 256
  como ferramenta para sistema de classificação natural, 268
  de micróbios, 264-289. *Ver também* Classificação de microrganismos
  de vírus, 362-363, 365-366*t*
Tazorac (tazaroteno), 589
TB. *Ver* Tuberculose (TB)
TCRs (receptores de células T), **470**
TDRs (testes diagnósticos rápidos), para sífilis, **760**
Tecido conectivo, histamina presente em, 453
Tecido linfoide associado à mucosa, 481*c*
Tecido linfoide associado ao intestino (GALT), 708
Tecido linfoide, 448, 449, 449*f*, 481*c*
  linfócitos de, 448
Técnica do anticorpo fluorescente (FA), 57-58, 58*f*, 63*t*, 341, **507**-509, 508*f*
Técnica *shadow casting*, 60
  imagem por MET, 76*f*
Técnicas assépticas, 7, 8*f*, 178, 402, 405
Técnicas de cultura celular, 697
Tecnologia do DNA
  aplicações científicas, 253-256
  aplicações na agricultura, 256-258, 257*f*, 258*t*
  aplicações terapêuticas, 251-252, 252*t*
  projetos genoma, 252-253
  recombinante, **13**, **239**. *Ver também* Tecnologia do DNA recombinante (rDNA)
Tecnologia do DNA antissenso, tomates de MacGregor, **258**
Tecnologia do DNA recombinante (rDNA), 11, **13**, 14-15, 238-263, **239**, 240*f*
  aplicações, 14-15, 250-258
    científica, 253-256
    na agricultura, 256-258, 258*t*
    terapêutica, 14-15, 251-252, 252*t*
  biotecnologia e, **14**, 238-263, **239**. *Ver também* Biotecnologia
  enzimas produzidas por, 14, 241-242, 242*t*, 242*f*
  Projeto Genoma Humano e, 252-253
  Projeto Proteoma Humano e, 253
  questões de segurança, 258-260
  questões éticas, 260
  recombinação genética e, 226-233. *Ver também* Recombinação genética
  técnicas de modificação genética, 244-250
  terapia gênica e, 14-15
  vacinas produzidas por, 14, 239, 496, 497
  vantagens, 239-241, 251
  visão geral, 239-241, 240*f*
Teixos, Taxol e, 330
Telaprevir, 565
Telbivudina, 730
Teleomorfos, **327**
Telitromicina (Ketek), 555*t*, 561
Telômeros, 253
TEM (microscópio eletrônico de transmissão), **59**-61, 60*f*, 64*t*
  micrografia bacteriófago T-par (vírus), 55*f*
  micrografia *Paramecium*, 60*f*, 64*t*
  preparação de amostras e, 59-61
  tamanho de amostras e, 55*f*
Temas éticos, de modificação genética, 260
Temperatura
  ágar e, 158
  água como tampão para, 32
  autoclaves e, 180-182, 181*t*, 181*f*, 186*t*, 429*t*
  baixo, para controle de crescimento microbiano, 183-184
  congelamento, crescimento bacteriano e, 183-184
  conservação de alimentos e, 151-152, 151*f*
  eficácia de desinfetantes e, 178
  enzimas e, 111, 114, 115*f*
  extremos, arqueias e, 4, 265, 266*f*
  ideal para bactérias patogênicas, 114, 151-152
  máximo registrado, para bacteriana crescimento, 152
  momento de morte térmica e, 180
  necessidades de crescimento microbiano e, 150-152, 150*f*
  pasteurização e, 182
  ponto de morte térmica e, 180
  tratamentos com temperaturas ultraelevadas (UHT), **182**
  vapor quente e, 180-182, 181*t*, 186*t*
Temperatura abusiva, intoxicação alimentar e, **713**
Temperatura corporal
  alta, intensifica os efeitos do interferon, 455
  febre e, **455**
Temperatura de crescimento mínima, **150**, 150*f*
Temperatura de eliminação do botulismo (tratamento12D), **796**
Temperatura ideal de crescimento, **150**, 150*f*
Temperaturas baixas, para controlar o crescimento microbiano, 151, 151*f*, 163, 183-184, 186*t*
Temperaturas de congelamento
  bactérias e, 183-184
  degradação de produtos alimentares e, 151, 151*f*, 183-184
Tempestade de citocinas, **471**, 515
  da pandemia de *influenza* no século 1918, 697
Tempo de geração, **164**-165, 164*f*
Tempo de morte térmica (TMT), **180**
Tempo de redução decimal (DRT/valor D), **180**
Tempo, incidência de doenças infecciosas e, 397-398
Tênia do porco, 348, 400*t*
Tênias (cestódeos), **346**-349, 348*f*, 349*f*, 352*t*, 735*f*, **736**, 737*b*
  bovina (*Taenia saginata*), 348, 352*t*, 736
  Echinococcus granulosus e, 348, 349*f*, 352*t*
  niclosamida para tratar, 552*t*, 567
  suína (*Taenia solium*), 348, 352*t*, 400*t*, 736
  transmissão por alimentos, 400*t*
Teníase, **736**
Tenofovir DF, 730
Tenofovir, 542*f*, 543, 566
Teoria celular, **6**
Teoria da biogênese, **6**-7
Teoria da colisão, **111**
Teoria da endossimbiose/endossimbiótica, 94*b*, **102**-103, 266, 268*f*
  Wolbachia e, 295, 297*b*
Teoria da geração espontânea, **6**-7
  refutando (Figura de base), 8*f*
Teoria dos germes das doenças, 8-10, **9**, 394-395, 395*f*, 408
Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), **543**
Terapia com fagos, 360, 575
Terapia de reidratação oral, para diarreia, 713
Terapia de reidratação, oral, 713
Terapia gênica, **14, 251**
  DNA viral como vetor, 243, 251
  DNA viral e, 243
Terapia viral
  oncolítica, 382
  segurança da, 360
Terapias combinadas baseadas em artemisinina (ACTs), 567, 666
Terbinafina, 556*t*, 564, 596
Terminações cegas de fitas de DNA cortadas, **241**
Terminologia
  de controle microbiano, 177-178, 177*t*
  nomenclatura científica, 2-3, 4*t*, 269-270, 271*f*
Termófilos extremos (hipertermófilos), 4, 150*f*, **152**, 153*b*, 265, 266*f*, 272*f*, 291*t*, 314, 314*f*
Termófilos, 93, **150**, 152, 314. *Ver também* Termófilos extremos (hipertermófilos)
Terramicina (oxitetraciclina), 555*t*, 560-561
Terrorismo, armas biológicas e, 255, 648*b*
Teste cutâneo da tuberculina, 500, 525, **685**, 687*f*
Teste da urease, 139*b*
Teste de absorção de anticorpos treponêmicos com fluorescência (FTA-ABS), 58*f*, **760**
Teste de aglutinação em lâmina, **277**, 278*f*
Teste de Ames, 223-225, 225*f*, 228*c*
Teste de composição de bases do DNA, **280**
Teste de concentração no soro, 569
Teste de fermentação, **131**, 134*f*
Teste de fosfatase, pasteurização e, 182
Teste de função hepática (LFT), 359*c*
Teste de inibição da hemaglutinação viral, **506**, 506*f*
Teste de Kirby-Bauer (método discodifusão), **568**, 568*f*
Teste de Mantoux para tuberculose, 685
Teste de nitroazul de tetrazólio (NBT), 452*c*

Teste de oxidase, 132
Teste de reagina plasmática rápida (RPR), para sífilis, **760**
Teste de redução de nitrato, 139*b*
Teste de RNA viral, 540-541
Teste de Suscetibilidade a Fármacos por Microscopia (MODS), 687
Teste de VDRL, para sífilis, **760**
Teste de Wassermann, 506
Teste DFA (anticorpo por fluorescência direta, **507**, 508*f*, **621**
DFA-TP, **760**
para giardíase, 734
Teste do anel de precipitina, **503**, 503*f*, 670
Teste do anticorpo fluorescente direto (DFA ou FA direto), **507**, 508*f*, **621**
DFA-TP, **760**
para giardíase, 734
Teste em cadeia, 734
Teste EnteroPluri de Diagnóstico de BD, 277*f*
Teste EnteroPluri, 277*f*
Teste imuno-histoquímico rápido (TIR), **621**
Teste OraQuick para HIV, 540
OraQuickTM, 752*b*, 753*f*
Teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), 686
Teste respiratório com ureia, 722
Teste V-P (Voges-Proskauer), 275*b*
Teste/triagem genética, **254**, 260
Testes adesivos para determinar a causa de dermatites, 526
Testes bioquímicos, 131-133, 134*f*, 139*b*, 275*b*
importância de, com entéricos, 299
para identificar micróbios, 273-276, 277*f*, 299
patógenos humanos isolados de animais marinhos, 275*b*
Testes com FA indiretos, **507**, 508*f*
Testes cutâneos
para alergias alimentares, 521
para hanseníase, 618
para sensibilidade a antígenos, 521, 521*f*
para sensibilidade à penicilina, 520
para tuberculose, 525
testes adesivos para causa de dermatite, 526
Testes da água, 734
Testes de ácidos nucleicos (NAT) para fornecimento para bancos de sangue, 730*b*
Testes de aglutinação direta, **504**-505, 504*f*
Testes de aglutinação do Látex, 505, 505*f*, 678, 735
Testes de aglutinação indireta (passiva), **505**, 505*f*
Testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs), **281**, 752*b*
Testes de diluição de antibióticos, 568-569, 569*f*
Testes de diluição em caldo, **568**-569, 569*c*, 569*f*
Testes de ELISA diretos, 278, 509, 510*f*
Testes de FA diretos. *Ver* Teste do anticorpo por fluorescência direta (DFA ou FA direta)
Testes de fixação do complemento, 458, 670
Testes de gravidez caseiro, 509, 510*f*
Testes de imunodifusão, **503**
Testes de laboratório. *Ver* Testes bioquímicos
Testes de neutralização *in vitro*, 506
Testes de reação metabólica, 273-274, 276, 276*f*
Testes de suscetibilidade para antibióticos, 567-569, 756*b*
método de difusão em disco, **568**, 568*f*
teste de diluição em caldo, **568**-569, 569*f*
teste E, **568**, 568*f*
Testes de Voges-Proskauer (V-P), 275*b*
Testes diagnósticos
anticorpos monoclonais, **501**-503, 502*f*
baseados em imunologia, 500-501
especificidade e, **500**
para a detecção do HIV, 540-541
para o RNA viral, 540-541
reações de aglutinação, 504-506, 504*f*, 505*f*
reações de fixação do complemento, 506-507, 507*f*
reações de neutralização, 477, **478**, 478*f*, 505-506, 506*f*
reações de precipitação, **503**-504, 503*f*
sensibilidade e, **500**
sondas de DNA e, **249**, 249*f*, **281**, 282*f*, 283, 511. *Ver também* Sondas de DNA
tecnologia do rDNA e, 254. *Ver também* Tecnologia do DNA recombinante (rDNA)
teste ELISA, **278**, 278*f*, **509**-510, 510*f*. *Ver também* ELISA (ensaio de imunoadsorção ligado à enzima)
testes de anticorpos fluorescentes (FA), **57**-58, 58*f*, 63*t*, 341, **507**-509, 508*f*
Western blotting, **278**, 279*f*, 368, 504, **511**
Testes diagnósticos imunológicos, 500-501
Testes diagnósticos rápidos (TDRs) para sífilis, **760**
Testes ELISA indiretos, 509-510, 510*f*
Testes FA. *Ver* Técnica de anticorpo fluorescente (FA)
Testes FTA-ABS, 58*f*, **760**
Testes microbiológicos, 158, 162*t*, 172
Testes microscópicos para sífilis, 760
Testes sorológicos não treponêmicos, 760
Testes sorológicos treponêmicos, 760
Testes, 747, 748*f*
Tétano, 92, 154, 427*t*, 429*t*, **613**-614, 613*f*, 632*b*
a partir de bactérias no solo, 399
causado por *Clostridium tetani*, 308, 396, 427*t*, 613, 632*b*
como doença infecciosa de notificação, 410*f*
período de incubação, 419*t*
portas de entrada, 418, 419*t*
sintomas do, 394, 427*t*, 613
toxina tetanospasmina como causa de sintomas de, 427*t*, 613
tratamento, 614
vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 498, 613
antitoxinas/antissoros como, **496**
como um toxoide, 426, **496**, 613
Tetanospasmina. *Ver* Toxina tetânica (tetanospasmina)
Teterinas, **543**
Tetraciclinas, 550, 551*f*, 552*t*, 555*t*, **560**-561, 561*f*, 599*b*
como tratamento para
conjuntivite de inclusões, 602
febre recorrente, 651
tifo murino endêmico, 654
tularemia, 642
úlcera péptica por H. pylori, 67*c*
estrutura das, 561*f*
genes de resistência a, 232, 232*f*
inibição da síntese proteica por, 551*f*, 552, 553*f*, 555*t*
penicilina e, antagonismo entre, 574
produzidas por *Streptomyces aureofaciens*, 550*t*
superinfecções e, 561
suscetibilidade de bactérias gram-negativas vs. gram-positivas a, 84*t*
toxicidade seletiva e, 560
Tétrades, **74**, 74*f*
Tetrahymena (protozoários), cílios dos, 96, 97*f*
Tetroses, 36
Têxteis, micróbios na fabricação de, 238
ThermaClear, para tratar acne, 590
Thermoactinomyces vulgaris, endósporos regerminados com 7500 anos de idade de, 92
Thermococcus litoralis, 153*b*
Thermoprotei, 291*t*
Thermotoga, 266, 266*f*, 272*f*
Thermovibrio ammonificans, 153*b*
Thermus aquaticus, 243, 307
Thiomargarita namibiensis, 12, 296, 315, 315*f*
Thiotrichales, **296**
Tiamina (vitamina B_1), 114*t*, 154
Ticarcilina, 558
Tifo murino endêmico, 293, 353*t*, 402*t*, **654**
agente causador/vetor artrópode, 402*t*
Rickettsia typhi, 293, 400*t*, 402*t*, 654
Xenopsylla (pulga do rato), 353*t*, 402*t*
reservatórios de infecção/transmissão por, 400*t*
Tifo, 452, 650*b*
agente causados/artrópode vetor, 402*t*
epidêmico, 353*t*, 650*b*
análise epidemiológica de Nightingale de, 408
Pediculus humanus corporis (piolho do corpo) como vetor, 293, 353*t*, 402*t*
Rickettsia prowazekii e, 293, 402*t*
Febre do tifo (tifo epidêmico transmissível por piolhos), **653**-654
Pediculus humanus corporis (piolho do corpo) como vetor, **653**
Rickettsia prowazekii e, 653
vacina, 654
murino endêmico, 353*t*, 650*b*, **654**
causado por *R. typhi*, 293, 400*t*, 402*t*
reservatórios de infecção/transmissão de, 400*t*
Xenopsylla (pulga do rato) como vetor, 353*t*, 402*t*
transmissível por carrapatos, 654-655. *Ver também* Febre maculosa das Montanhas Rochosas
TIG (imunoglobulina tetânica), 614
Tigeciclina (Tygacil), 555*t*, 561
Tilacoides (cromatóforos), 102*f*
de bactérias, **87**, 87*f*, 135, 138, 138*t*
de células eucarióticas, **101**, 138*t*
Timina (T), 44*f*, 45, 204
exposição à luz UV e, 222, 222*f*
na replicação do DNA, 205, 207*f*-208*f*, 210*f*
na transcrição, 209
Timo, 448*f*, 449, 470, 521*c*
ausência congênita, imunidade celular e, 533
células T e, 449, 470*f*, 479. *Ver também* Células T
diabetes melito e, 528
síndrome de DiGeorge e, 531*c*
Tinea barbae (tinha), 596*f*
Tinea capitis (tinha), **595**-596
griseofulvina para tratar, 565
Tinea cruris (prurido do jóquei), **596**
Tinea pedis (pé de atleta), 564, 565, **596**, 596*f*
Tinea unguium (onicomicose), **596**
Tinha, 400*t*, 434, 595-596, 596*f*
da pele ou do couro cabeludo, 587*b*, **595**-596, 596*f*
griseofulvina para tratar, 565, 596
pé de atleta (*tinea pedis*), **596**, 596*f*
prurido de jóquei (*tinea cruris*), **596**
reservatórios de infecção for, 400*t*
unhas (*tinea unguium*), 596
Tinidazol, 556*t*, 567
Tintas, cobre, mercúrio adicionados para evitar fungos, 190
Tintura da Índia, em Cápsulas, 67
Tintura(s), **188**
de iodo, 188, 191*f*, 196*t*
de Zephiran, 191*f*
eficácia de, vs. soluções aquosas, 190, 191*f*

Tioglicolato de sódio, em meios de redução, 159
Tipagem de fagos, **278**-279, 280*f*, 714
Tipagem de HLA, 528-529, 528*t*, 529*f*
Tipagem de tecidos, 528, 529*f*
Tipagem de vírus, 506
Tipos sanguíneos, 522-523, 522*t*
Tirosina (tyr), 40, 40*f*
  fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
titulação de anticorpos, **486**, **504**-505, 504*f*
Título, **504**-505, 504*f*
TLRs. *Ver* Receptores semelhantes ao Toll (TLRs)
TMD (doença) do mosaico do tabaco. *Ver* Vírus do mosaico do tabaco (TMV)
TMP-SMZ (trimetoprim-sulfametoxazol), 555*t*, 563, 563*f*
TMT (tempo de morte térmica), **180**
TMV (vírus do mosaico do tabaco), 13, 358, 359, 360*f*
TNF. *Ver* Fator de necrose tumoral (TNF)
Tobamovirus, 385*t*
Tobramicina, 560
Togaviridae, 365*t*, 374*t*, 378
  retirada da cobertura de, 374
  vírus EEE (encefalite equina oriental), 365*t*, 624, 628*b*
  vírus WEE (encefalite equina ocidental), 365*t*, 624, 628*b*
Tolnaftato, 556*t*, 565
Tolueno, bactérias que utilizam como fonte de energia/carbono, 231
Tomates (variedade MacGregor), 258
Tonoplasto, 100
Tonsilas, 448*f*, 449
Tonsilectomia, endocardite bacteriana e, 641
Tonsilite, **677**
Topoisomerase, 205, 207*t*, 208
tOPV (vacina contra pólio trivalente oral), 619, 620
Toxemias, **397**, **425**, 640
Toxicose do ácido domoico, **335**
Toxicose, ácido domoico, **335**
Toxigenicidade, **424**
Toxina 1 da síndrome de choque tóxico (TSST-1), 584
Toxina botulínica, 614-615
  botulismo causado por, 427*t*, 614
  como neurotoxina A-B, 427*t*
  genes bacteriófagos e, 430
  glicoproteínas, membranas plasmáticas e, 85
  nomenclatura da, 426
  potência da, 420, 425
  sintomas induzidos por, 427*t*, 614
  sorotipos da, 615-616
  usos terapêuticos (Botox), 617
Toxina Bt, 257, 258, 258*t*, 309, 806
  milho/algodão, 258*t*
  reações alérgicas humanas à, 260
Toxina citoletal distensora, 428
Toxina da ferrugem, **432**, 732
  como fonte natural de LSD (dietilamida do ácido lisérgico), 432
Toxina diftérica, 426, 426*f*, 427*t*, 430
  como neurotoxina A-B, 426
  mecanismo de ação, 426*f*
  produzida por *Corynebacterium diphtheriae*, 229, 427*t*
  vacina produzida a partir de toxoide purificado, 496
Toxina do edema, do *Bacillus anthracis*, 644
Toxina letal, 644
Toxina leucocidina e, 411*b*
  produzida por *S. aureus* resistentes à meticilina, 411*b*, 571
Toxina micolactona, 589
Toxina pertússis, 684
Toxina pirogênica, 430
Toxina Shiga produzida por *E. coli* (STEC), 201, 229, 372, 430, 707, 707*f*, 719-722, 726*b*
  Caso clínico, 708*c*, 718*c*, 724*c*, 731*c*, 739*c*
  como doença infecciosa notificável, 410*f*
Toxina Shiga, 201, 229, 420
  fagos lisogênicos e, 372, 430
  shigelose e, **714**-715, 714*f*, 726*b*
Toxina tetânica (tetanospasmina), 426, 427*t*, 613
  produzida por *Clostridium tetani*, 427*t*, 613
  vacina produzida a partir de purificado, 496, 613
Toxinas A-B, **426**, 426*f*, 427*t*, 429*t*
Toxinas de Coley, 533
Toxinas destruidoras da membrana, **426**-427, 427*t*
Toxinas eritrogênicas, 430, 678
  Streptococcus pyogenes, 229
Toxinas estafilocócicas, 427
Toxinas exfoliativas, 231, 583
Toxinas, 424-429, 434*f*. *Ver também* toxina botulínica
  ácido domoico produzido por diatomáceas, 335
  algas e, 333*t*, 335
  algas vermelhas e, 333*t*, 335
  amanitina, **432**
  ambiental, ecologia microbiana e, 14
  anticorpos IgG e, 474*t*
  antitoxinas e, **426**, 429*t*
  bacteriocinas, 39, 192, **231**, 299, 391-392, 445, 575
  Bt, 257, 258, 258*t*, 260, 309, 806
  cardiotoxinas, 426
  citotoxinas, 426
  como proteínas, 39
  de *Corynebacterium diphtheriae*, 229, 372
  diatomáceas e, 333*t*, 335
  dinoflagelados e, 333*t*, 335
  edema, 644
  endotoxinas, 425*f*, **428**-429, 428*f*, 429*t*. *Ver também* Endotoxinas
  enterotoxinas, 310, 426, 427*t*, 682
    de *E. coli*, 299, 427*t*
  eritrogênico, 229, 430, 678
  esterilização comercial e, 177*t*, **177**
  estreptocócica, 372
  exfoliativo, 231, 583
  exotoxinas, **425**-428, 425*f*. *Ver também* Exotoxinas
  fagos lisogênicos e, 372
  faloidina, **432**
  fatal, 644
  fator R de plasmídeos que conferem resistência a, 232
  ferrugem, **432**, 732
  formando poros, secretados por patógenos intracelulares, 452
  fúngicas, 330, 432
  genes prófagos e, 372
  hepatotoxinas, 426
  intoxicação por, vs. infecção, 426
  leucocidina, 411*b*, 571
  leucotoxinas, 426
  neurotoxinas, 231, 335, 426, 427*t*, 430, 432, 433
  plasmídeos e, 90
  potência (DL_{50}) e, **420**
  produzidos por bactérias gram-negativas vs. gram-positivas, 84*t*
  saxitoxinas, **335**, **433**
  Shiga, 201, 229, 372, 420, 430, 714-715, 726*b*
  suco gástrico ineficaz contra, 445
  toxinas A-B, **426**, 426*f*, 427*t*, 429*t*
  toxinas que destroem a membrana, **426**-427, 427*t*
  tricotecenos, 432
Toxocara canis, 350, 352*t*
Toxocara cati, 350, 352*t*
Toxocaríase, 352*t*
Toxoides (toxinas inativadas), **426**, 429*t*
  como vacinas, 426, **496**, 613
Toxoplasma gondii, 340-341, 343*t*, 649*b*, 734
  ciclo de vida de, 663*f*
  como causa de encefalite em pacientes com Aids, 540*t*
  interleucina 12 para tratar, 471*b*
  oocistos de, 340, 663*f*, 664
  perigos na gestação e, 340
  prevalência nos Estados Unidos de anticorpos contra, 656*f*, 657
  reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
Toxoplasmose congênita, 340, 343*t*
Toxoplasmose, 343*t*, 400*t*, 649*b*, **663**-664, 663*f*
  cerebral, em pacientes com Aids, 539, 540*t*, 664
  gatos infectados com, 663-664, 663*f*
  gestação, 664, 767
  mortes de lontras no mar da Califórnia e, 275*b*, 664
  prevalência de anticorpos contra, nos Estados Unidos, 656*f*
  reservatórios de infecção para, 400*t*
  Toxoplasma gondii como causa de, 343*t*, 663-664, 663*f*
  transmissão por, 400*t*
TPM (microscópio de dois fótons), **59**, 59*f*, 63*t*
  micrografia de *Paramecium*, 59*f*, 63*t*
Trabalho dentário, implantes médicos, biofilmes e, 527*b*
Tracoma, 306, 418, 452, 599*b*, **602**, 602*f*
  cegueira e, 306, 602
  estratégias de tratamento, 622*t*
Traços hereditários, determinação de, 13, 45
Traços hereditários. *Ver* Genética
Tradução, 206*f*, 210-211, 212, 212*f*-213*f*
  em células eucarióticas, 212, 214*f*
  multiplicação de vírus RNA e, 377*f*
  transcrição e, 210, 211, 213*f*
  vírus DNA e, 374
transacetilase, 215, 216*f*
Transaminação, 141*f*, **142**
Transcrição, 206*f*, **209**, 210*f*, 211-212, 213*f*
  em células eucarióticas, 211-212, 214*f*
  mecanismos de controle de, 214-218, 216*f*, 217*f*
  tradução e, 210, 211, 213*f*. *Ver também* Tradução
  vírus DNA e, 374, 374*t*
  vírus RNA e, 374*t*, 377*f*
Transcriptase reversa, **247**, 247*f*, 374*t*, 376, **378**, 379*f*
  Hepadnaviridae e, 374*t*
  HIV e, 378, 535, 535*f*, 536
  retrovírus e, 378, 380*c*, 382
Transcriptase, 374
transdução (bacteriana), **229**, 231*f*
  especializada, **229**, **372**, 372*f*
  generalizada, **229**, 231*f*, 372
Transdução especializada
  em bactérias, **229**, 372
  lisogenia e, **372**, 372*f*
Transdução generalizada em bactérias, **229**, 231*f*
Transferência gênica horizontal, **226**, 266, 266*f*, 573*b*
  resistência a antibióticos e, 570, 573*b*
  Wolbachia e, 297*b*
Transferência placentária de imunoglobulinas, 473, 474*t*, 486
Transferência transplacentária de imunoglobulinas, 474*t*, 486
Transferência vertical de gene, **205**, 206*f*, **226**
Transferências gênicas
  em bactérias vs. em plantas/animais, 226
  horizontais, **226**, 266, 266*f*, 573*b*
  por conjugação, **228**-229, 229*f*
  por *crossing over*, **226**, 226*f*
  por transdução, **229**, 231*f*
  por transposição (transposons), **232**-233, 233*f*
  transformação e, **226**-228, 227*f*, 228*f*
  verticais, **205**, 206*f*, **226**
Transferrina, 424, 455, **461**
  temperatura corporal elevada e, 455
Transformação (genética), **226**-228, 227*f*, 228*f*, **245**
  como técnica de engenharia genética, 245

em células cancerosas, 381, 532
em linhagens celulares contínuas, 368
por vírus, **381**, 431, 432*f*
Transformação genética, **226**-228, 227*f*, 228*f*, **245**
Transfusões sanguíneas
hepatite B e, 727
hepatite C e, 730
incompatibilidade de Rh, 523
infecções por citomegalovírus transmissíveis por, 657
reações adversas, 516*t*, 522-523, 544*c*
síndrome de DiGeorge e, 544*c*
transmissão do HIV e, 541
Translocação de grupo, **90**, 97
Transmissão biológica de doenças (por artrópodes), **401**, 402*t*
Transmissão de doenças
aérea, **400**-401, 401*f*, 404, 405
em infecções associadas aos cuidados de saúde, 403*f*, 403*t*, 404-405, 404*t*
pela água, 399, **400**, 668*b*
por contato direto, **399**, 400*t*, 401*f*
por contato indireto, **399**, 400*t*, 401*f*
por fômites, **399**, 400*t*, 401*f*, 404, 405
por gotículas, **399**, 401*f*
por ingestão, 400*t*
por mordeduras de carrapatos, 400*t*, 402*t*
por picadas de mosquito, 400*t*, 402*t*
por picadas de pulga, 400*t*, 402*t*
por veículos (ar/alimentos/água), **399**-401, 401*f*
por vetores, **401**, 402*t*
transmissão biológica e, **401**
transmissão mecânica por artrópodes e, 401
Transmissão de gotículas, **399**, 401*f*
Transmissão entre seres humanos
da febre hemorrágica Ebola, 18
dos vírus da gripe aviária, 17
Transmissão interpessoal
da febre hemorrágica do Ebola, 18
da gripe aviária *versus*, 17
Transmissão materna de hepatite B, 727-728
Transmissão mecânica de doenças, por artrópodes, **401**, 402*t*, 402*f*
Transmissão pela água, 399, **400**, 668*b*
Transmissão por alimentos e, 400*t*, **400**, 401*f*
Transmissão por contato direto, **399**,400*t*, 401*f*
infecções associadas a cuidados de saúde, 404
Transmissão por contato indireto, **399**, 401*f*
em infecções associadas aos cuidados de saúde, 404, 405
Transmissão por contato, **399**, 401*f*
Transmissão por via aérea, **400**-401, 401*f*, 404
prevenção, 405
transplante hepático
hepatite C e, 730
tipagem HLA e, 530-531
Transplantes
de córnea 549*c*, 620
de medula óssea, 529, 531
fecal, 519*b*
hepático, 530-531
infecções por citomegalovírus transmissíveis por, 657
retreinamento do sistema imune para, 531-532
Transplantes de células-tronco hematopoiéticas, 531
Transplantes fecais, 519*b*
Transportadores de elétrons, na produção de energia, 135-136, 137*f*
Transposase, 207*t*, 233, 233*f*
Transposição, 232-233, 233*f*
frequência de, 232
Transposon Tn1546, 233
Transposon Tn5, 233*f*
Transposons, 230, **232**-233
complexos, 233, 233*f*
evolução e, 233, 268
genoma humano e, 253
resistência a antibióticos e, 233, 233*f*, 570
silenciamento gênico e, 251
Transtorno pica, 738
Traqueostomia, em hospedeiros imunocomprometidos e, 404
Trastuzumabe (Herceptin), 501, 533
Tratamento 12D (temperatura de eliminação do botulismo), na esterilização comercial, **796**
Tratamento da água, 784-785, 784*f*
cloraminas para desinfetar, 189
desinfecção, 785
dióxido de cloro e, 193
filtração, **784**-**785**, 784*f*
floculação, **784**, 784*f*
Tratamento da vida selvagem, microbiologistas veterinários e, 275*b*
Tratamento de esgotos terciários, **789**-790
Tratamento do esgoto primário, **785**, 786*f*
Tratamento do esgoto secundário, **785**-787, 786*f*, 787*f*
Tratamento do esgoto, 785-790
arqueias metanogênicas utilizadas no, 314, 779*f*
biofilmes e, 157
demanda bioquímica de oxigênio (DBO), **785**
desinfecção e liberação, 786*f*, 787
digestão do lodo, 786*f*, 787-788, 788*f*
lagoas de oxidação, **789**
micróbios utilizados em, 14, 109*b*
microrganismos aquáticos e, 785-790
primárias, **785**, 786*f*
secundárias, **785**-787, 786*f*, 787*f*
Sphaerotilus e, 295, 295*f*
tanques sépticos, **788**-789, 788*f*
terciários, **789**-790
Tratamentos com alta pressão, para controlar o crescimento microbiano, 184, 186*t*
Tratamentos com temperaturas ultraelevadas (UHT), **182**
Tratamentos com UHT (temperaturas ultraelevadas), **182**
Tratamentos equivalentes, **182**-183
Tratamentos por calor no controle microbiológico, 180-183, 186*t*
calor seco, 183
calor úmido, 180-182, 181*f*, 186*t*
desnaturação de enzimas e, 180, 186*t*
esterilização por ar quente, **183**, 186*t*
fatores influenciando a eficiência, 178
flambar, **183**, 186*t*
mecanismo de ação, 180, 183
para remover os endósporos de *Clostridium botulinum*, 177, 177*t*
pasteurização, **182**, 186*t*
resistência a, 180
resumo (método/mecanismo de ação/usos), 186*t*
tratamentos equivalentes e, **182**-183
Trato gastrintestinal (GI), 443, 708. *Ver também* Sistema digestório
como porta de entrada, 418, 419*t*, 420, 434*f*
como porta de saída, 434
helmintos parasitos e, 352*t*
microbiota normal do, 709
Trato urogenital
como porta de entrada, 418, 419*t*, 434*f*
como porta de saída, 434
Tratos respiratórios, superior/inferior. *Ver* Sistema respiratório
Trematódeos hepáticos, 345, 346*f*
Trematódeos pulmonares, 345, 346*f*, 352*t*
Trematódeos, **344**-346, 346*f*, 352*t*, 735*f*
ataque do sistema imune nos, 483, 485*f*
praziquantel para tratar, 552*t*, 567
Schistosoma, 346, 352*t*, 622*f*, 668-670, 668*b*, 669*f*, 735*f*
Tremor epizoótico de ovinos, 383, **630**
doença da vaca louca e, 383
Tremor epizoótico de ovinos, 383, **630**
doença da vaca louca e, 631
Tremores, **455**
Treonina (Thr)
E. coli e síntese de, 117
fórmula estrutural /grupo R característico, 41*t*
Treponema pallidum, 307, 307*f*, 757-759, 758*f*, 766*b*
bouba causada por cepas de subespécies, **758**
como "patógeno do Teflon," 759
cultivo de cepas virulentas e, 394
filamentos axiais de, 78, 79, 307*f*
membranas mucosas (úmidas) e, 443
método de aderência de, 421
micrografia do teste FTA-ABS, 58*f*, 63*t*
microscópio de campo escuro para detectar, 56, 62*t*
portas de entrada, 419*t*
sífilis causada por, 307. *Ver também* Sífilis
subespécies *T. p. pertenue*, 758
Treponematose endêmica (bouba), 434, 622*t*, **758**
Treponematose, endêmica (bouba), 434, 622*t*, **758**
Tretinoína, 589
Triagem azul-branca, 248-249, 248*f*
Triatoma (barbeiro), 338, 343*t*, 352*f*, 353*t*, 402*t*
Trichinella nativa, 737*b*, 740
Trichinella spiralis, 352*t*
ciclo de vida da, 740, 740*f*
portas de entrada, 419*t*
reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
triquinelose causada por, 737*b*, **740**-741
Trichinella, 735*f*
Trichoderma, 3*b*, 37, 330
Trichodesmium, 781
Trichomonas vaginalis, 338, 339*f*, 343*t*, 765*f*
como microbiota normal da vagina, 392*t*, 765
vaginite causada por, 338, **761**, 764*b*
metronidazol para tratar, 567, 764*b*.2, 767
Trichonympha sphaerica, 94*b*
Trichophyton (Arthroderma), 329*t*, 432
micoses cutâneas e, 587*b*, 596
reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
Trichuris trichiura, 350, 352*t*, 737*b*, 739, 739*f*
Triclosano, 188, 188*f*, 219*t*
Tricomoníase, 764*b*, **765**-767, 765*f*
kits de testes caseiros para, 752*b*
Tricotecenos, 432
Tricuríase, 602, 602*f*
Tricuríase, 739
Tricuris (*Trichuris trichiura*, 350, 352*t*, 519*f*, 737*b*, **739**
tratamento da doença de Crohn com, 519*b*
Tridacna (moluscos gigantes), 337
Trifluridina, 599*b*, 603
Triglicerídeos (gorduras), 37-39, 37*f*, 131
Trigo, alergias alimentares e, 521
Trilhas de limo, bactérias *Myxococcus* e, 54*b*, 301, 302*f*
Trimetoprim, 555*t*, 563, 563*f*
inibição da síntese de metabólitos por, 551*f*
Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), 555*t*, 563, 563*f*
Trioses, 36
Tripanossomíase africana (doença do sono, 214, 319, 338, 343*t*, 353*t*, 402*t*, 423, 433, **627**-628, 632*b*
estratégias de controle, 622*t*
Tripanossomíase americana. *Ver* Doença de Chagas (tripanossomíase americana)
Tripanossomíases
africana, 214, 319, 338, 343*t*, 353*t*, 402*t*, 423, 433, 622*t*, 627-628, 632*b*

americana. *Ver* Doença de Chagas (tripanossomíase americana)
Tripanossomos
esquizogonia e, 338
evasão do sistema imune pelos, 628, 629*f*
na doença de Chagas, 338, 662, 662*f*, 663
variação antigênica nos, 423, 433, 628, 629*f*
Tripeptídeos, 42
Triptofano (trp)
fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
na produção de índigo, 3*f*
repressão da síntese, 216, 217*f*
Triquinelose, 351, 352*t*, 399, 400*t*, 737*b*, **740**-741, 740*f*, 797
como doença infecciosa notificável, 410*f*
fornos de micro-ondas e, 185
período de incubação, 419*t*
reservatórios de infecção para, 400*t*
temperaturas de congelamento e, 184
transmissão por, 400*t*
Trismo. *Ver* Tétano
tRNA. *Ver* RNA de transferência (tRNA)
Troca de classe, **476**, 476*f*
Trofofase, **802**
Trofozoítos, **337**
de *Balantidium coli*, 342
de *Giardia*, 339*f*
de *Pneumocystis jirovecii*, 700*f*, 701
de *Toxoplasma gondii* e, 340
Trombocidina, produzida por plaquetas, 462
Trombócitos. *Ver* Plaquetas do sangue
Trompas de falópio (uterinas), 747, 748*f*
Trompas uterinas (de falópio), 747, 748*f*
infecção (salpingite), **757**, 757*f*
Tropheryma whipplei, 281
Trufas, 772, 772*f*
Truvada, 543
Trypanosoma brucei gambiense, 343*t*, 402*t*, 627, 632*b*
mosca tsé-tsé como vetor, 343*t*, 402*t*, 627
tripanossomíases causadas por. *Ver* Tripanossomíases
variação antigênica em, 423
Trypanosoma brucei rhodesiense, 343*t*, 402*t*, 627, 632*b*
Trypanosoma brucei, 338
Trypanosoma cruzi, 4*t*, 319, 338, 343*t*, 402*t*, 406*t*, 452, 650*b*, 662, 662*f*
doença de Chagas causada por, 650*b*, **662**-663
Trypanosoma, 338
regulação da expressão gênica e, 214
variação antigênica utilizada por, 423, 433, 628, 629*f*
TSCT-1. *Ver* Toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSCT-1)
T-SPOT.TB, 686
TSTA (antígenos de transplante específicos do tumor), **381**
Tubérculos, 685, 686*f*
centros caseiros de, 686*f*
Tuberculose (TB), **684**-689, 684*f*, 702*b*
agente causador de, 139*b*, 312, 684*f*. *Ver também Mycobacterium tuberculosis*
antibióticos para tratar, 559, 560, 562, 687
bovina (*Mycobacterium bovis*), **684**-685
casos relatados de 1940-2013, 409*f*
casos relatados, 409*f*
cepas extensivamente resistente a fármacos (XDR), **687**
cepas multirresistentes a fármacos (MDR) e, 17, **687**
como doença crônica, 396
como doença de comunicação, 396
como doença infecciosa notificável, 410*f*
corante álcool-ácido para identificação, 66
diagnóstico de, 685-687, 687*f*
em pacientes com Aids, 539, 540, 540*t*
incidência de, mundial, 688-689, 688*f*
incidência mundial, 688-689, 688*f*
inflamação crônica da, 453
patogênese, 685, 686*f*
período de incubação, 419*t*
peritoneal, 139*b*
porta de entrada, 418, 419*t*
porta de saída, 434
pulmonar, 139*b*
resistência à dessecação por bactéria como causa de, 184
teste de sensibilidade a fármacos e, 687
testes bioquímicos para detectar, 139*b*
testes cutâneos, 500, 525, **685**, 687*f*
transmissão aérea e, **400**
tratamentos da, 687
vacina, 12, 497, **687**-688
Tuberculose bovina, **684**-685
Tuberculose MDR (resistência a múltiplos medicamentos), 17, **687**
Tuberculose miliar, 685
Tuberculose peritoneal, 139*b*
tuberculose pulmonar, 139*b*
Tuberculose resistente a múltiplos fármacos (MDR), 17, **687**
Tubos de ensaio, meio de cultura e, 158
Tubulina, 96
Tularemia, 353*t*, 434, 452, **642**, 642*f*, 650*b*
Chrysops (mosca dos cervos) como vetor transmitindo, 353*t*
como arma biológica potencial, 642, 645*b*
como doença infecciosa notificável, 410*f*
como doença zoonótica, 642
estudo de caso em *hamsters* (Foco clínico), 645*b*
Francisella tularensis como causa de, 296, 642, 650*b*
número de casos nos Estados Unidos (2001-2010), 642*f*
Tumores hepáticos, causados pelo vírus da hepatite B, 365*t*
Tumores. *Ver também* Câncer
glândulas mamárias (de camundongos), 380-381
interleucina 12 (IL-12) e, 471*b*
Mastadenovirus e, 365*t*
Papillomavirus e, 365*t*, 376
transcriptase reversa, provírus e, 382
transformação em, **381**
Tungstênio
utilizado como armas gênicas, 245
utilizado em corantes de amostras, 60
Turbidez, determinação, para estimar o crescimento bacteriano, **170**-**172**, 171*f*
Tygacil (tigeciclina), 555*t*, 561
Typhoid Mary, 399, 716

U

Ubiquinonas (coenzima Q), **123**, 124, 125, 125*f*
UDPG (uridina-difosfoglicose), 140*f*, 141
UDPNAc (UDP-N-acetilglucosamina), 140*f*, 141
UDP-N-acetilglucosamina (UDPNAc), 140*f*, 141
UFC (umidades formadoras de colônias), **167**
UFP (unidades formadoras de placa), **363**
UI (uretrite inespecífica), **755**-757
Uísque, 800
Úlcera de Buruli, 587*b*, **589**
como doença infecciosa emergente, 406*t*
estratégias de tratamento, 622*t*
identificada como ameaça global à saúde, 589
Úlcera oriental (leishmaniose cutânea), 650*b*, **667**, 667*f*
úlcera péptica, *Helicobacter pylori* e, 61*c*, 302, **722**, 723*f*, 726*b*
Úlceras
de Buruli, 406*t*, 587*b*, **589**, 622*t*
fator de crescimento epidérmico modificado geneticamente para cicatrização, 252*t*
Helicobacter pylori e, 445
Ulva (alga verde), 334*f*
Umidificadores, como reservatórios de infecção, 405
UNG (uretrite não gonocócica), 306, 452, **755**-757, 766*b*
Unhas (mãos/pés), doenças por fungos das, 329, 595-596
Unhas dos dedos das mãos, micoses cutâneas e, 329
Unhas dos dedos dos pés, micoses cutâneas e, 329
Unheiro herpético, **593**
Unidades formadoras de colônias (CFU), **167**
Unidades Svedberg, 91
Uracila (U), 45, 45*f*
na tradução, 211, 212*f*-213*f*
na transcrição, 209
Urânio, 34
utilizado nos corantes de amostras, 60
Ureaplasma urealyticum, 757, 766*b*
Ureidopenicilina, 558
Ureteres, 747, 748*f*
Ureterite, 749
Uretra, 392*t*, 747, 748*f*
Uretrite inespecífica (UI), **755**-757
Uretrite não gonocócica (UNG), 306, 419*t*, 452, **755**-757, 766*b*
Uretrite, 343*t*, 749, 751
Chlamydia trachomatis como causa de, 306, 419*t*, 755-757, 766*b*
não gonocócica/inespecífica, 306, 419*t*, 452, **755**-757, 766*b*
Trichomonas vaginalis como causa de, 343*t*
Uridina trifosfato (UTP), 141
Uridina-difosfoglicose (UDPG), 140*f*, 141
Urina, **444**, 747
cateteres urinários alterando o fluxo, infecções e, 444
como porta de saída, 434
lavagem de micróbios da uretra, 444, 463*t*
lisozima na, atividade antimicrobiana e, 445, 463*t*
microbiota normal do trato urinário e, 748
pH da, 445
Uritest, 752*f*
Ursos, como reservatórios de infecção, 400*t*
Usnea, 331
Uso em testes de diluição, **187**
Utensílios de alimentação, hipoclorito de cálcio (cloreto de cal) para desinfetar, 189
Utensílios de cozinha de restaurantes, hipoclorito de cálcio para desinfetar, 189
Utensílios de plástico, esterilização de, 798
Útero, 747, 748*f*
UTP (uridina trifosfato), 141

V

Vacas
ordenha, hormônio de crescimento bovino e produção de leite, 258, 258*t*
pecuária
hormônio de crescimento bovino e, 258, 258*t*
sepse causada por *Pasteurella* no gado, 301
Salmonella no trato intestinal de, 299
tuberculose bovina, **684**-685
Vacas de ordenha, hormônio de crescimento bovino e produção de leite, 258, 258*t*
Vacina acelular, 682-683*b*

Vacina *Bacillus* Calmette-Guerin (BCG), 618, 686, **687**-688
Vacina BCG (*Bacillus* Calmette-Guerin), 618, 686, **687**-688
Vacina contra poliomielite trivalente oral (tOPV), 619, 620
Vacina da célula diploide humana (HDCV) para a raiva, **621**
Vacina da cinomose canina, 252*t*
Vacina da varíola bovina, 493
Vacina DTaP, 494*t*, 613, **679**, 682-683*b*
  calendário recomendado, 495*t*
  imunidade em rápido declínio da, 683*b*
Vacina DTP, 682*b*
Vacina MMR, 495*t*, 500, 593, 725
Vacina oral contra poliomielite (VOP), 619, 620
Vacina para a cultura de células diploides humanas, 368
Vacina para câncer de próstata, 533
Vacina para doença de Marek, 533
Vacina para zóster, 592
Vacina Sabin contra poliomielite, 619
Vacina Salk contra poliomielite, 495, 619
Vacina Tdap, 683*b*
Vacina varíola, 494*t*, 591
  como primeira vacina, 469
  experiências iniciais para o desenvolvimento, 10, 395, 493
  importância para a ciência da imunologia, 493
  procedimentos de variolação e, **493**
  vírus da varíola bovina e, 10, 493
Vacinação (imunização), 10, 469, **487**, 493-500
  Caso clínico, 493*c*, 497*c*, 500*c*, 503*c*, 508*c*, 511*c*
  como proteção contra bioterrorismo, 648*b*
  desenvolvimento de novas vacinas, 497-498
  doenças infecciosas emergentes e, 407
  imunidade ativa adquirida artificialmente e, 487
  imunidade herdada e, **397**, **493**, 593
  modo de funcionamento, 397, 487, 493-495
  na infância, 492, 493-494, 495*t*, 613, 682*b*
    autismo e, preocupações sobre, 500, 683*b*
    calendário recomendado para, 495*t*
  pesquisa de Jenner e, 10, 493
  reforço, 407, 494*t*, 495, 496, 614
    para combater coqueluche reemergente, 683*b*, 683*f*
  taxas de, 397
  tecnologias, 498
  variação antigênica e, 497-498
Vacinas atenuadas, **495**
Vacinas bloqueando a transmissão, 666
Vacinas conjugadas, **496**
Vacinas de DNA, **251**, 496, 497
Vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP), **496**
Vacinas de vírus da pólio inativados (IPV), 619, 620, 632*b*
Vacinas de vírus mortos inativados, **495**-496
Vacinas HPV (Gardasil e Cervarix), 252*t*, 381, 533, 764
Vacinas por organismos vivos atenuados, 495
Vacinas recombinantes, **496**, 497
Vacinas, 12, **487**, **493**-500. *Ver também doenças específicas*
  acelulares, 682-683*b*
  ácido nucleico (vacinas de DNA), **251**, **496**, 497
  adesivos (cutâneos) como, 498
  adjuvantes e, **499**
  armas genéticas para injetar, 496
  armazenamento, preparação para desastres e, 721*b*
  atenuadas (vivas), **495**
  bloqueio na transmissão, 666
  câncer, 533
  combinação múltipla, 498
  como produto de rDNA, 251, 252*t*
  conjugadas, **496**
  contra doenças bacterianas, 494*t*
  derivadas do metabolismo microbiano, 109*b*
  desenvolvimento de novas, 497-498
  DNA, **251**, 496, 497
  doenças virais contra, 494*t*
  filtração utilizada para esterilizar, 183, 186*t*
  fontes para imunizações recomendadas, 497
  HIV, desafios de desenvolvimento, 543-544
  inativadas mortas, **495**-496
  inicial, 10
  leveduras modificadas geneticamente para produção, 239, 251, 252*t*
  luz UV para desinfetar, 185
  micróbios utilizados na produção comercial de, 239, 252*t*
  mortas, 495-496
  multivalente, 697
  oral, 497
  para viajantes, 495
  partículas semelhantes a vírus (VLP), **496**
  recombinante, **496**
  recomendações para, 495*t*
  reforços, 407, 494*t*, 495, 496, 614
  resposta imune primária provocada por, 493
  resposta imune secundária e, 493
  segurança para, 500
  subunidade, **251**, **496**
  técnicas de cultura de células para produção, 697
  tipos de, 10, 495-497
  toxoides (toxinas inativadas) como, **426**, **496**, 614
  viral, células animais utilizadas para produção, 239
  vivas atenuadas, 495
Vacúolos alimentares
  Chilomastix e, 339*f*
  de *Amoeba proteus*, 340*f*
  de *Paramecium*, 342*f*
  no sistema digestório de protozoários, 338, 340*f*
Vacúolos gasosos, **92**, 303
Vacúolos, 95*f*, **100**-101
  alimentos, 338, 339*f*, 340*f*
  de protozoários, **338**
  gás, **92**
Vagina, 747, 748*f*
  Haemophilus e, 301
  microbiota normal de, 301, 314, 392*t*, 748
  pH da, 748
Vaginite, 312, 343*t*, **761**, 761*f*, 764*b*
  Candida albicans e, 391, 596, 761, 764*b*
  Gardnerella vaginalis e, 312, 761, 764*b*
  Trichomonas vaginalis e, 338, 343*t*, 567, 761, 764*b*
Vaginose bacteriana, **761**-762, 761*f*, 764*b*
vaginose, bacteriana, **761**-762, 761*f*, 764*b*
Valaciclovir, 592, 763
Valência, 26*t*, **27**
  de anticorpos, **472**
Valina (Val), fórmula estrutural/grupo R característico, 41*t*
Valor D/DRT (tempo de redução decimal), **180**
Valor DRT/D (tempo de redução decimal), **180**
Válvulas cardíacas
  anormais, riscos de endocardite e, 641
  biofilmes colonizando, 157, 421
  como tecido privilegiado, 529
  febre reumática e, 642, 643*b*
van Leeuwenhoek, Anton, 6, 7*f*, 12, 51, 52, 54, 307, 733
Vancomicina, 18*c*, 411*b*, 551*f*, 554*t*, **559**, 625*b*
  para tratar meningite, 611
  problemas e importância do MRSA, 559
  resistência
    antibióticos desenvolvidos em resposta à, 561-562
    por *S. aureus* (VISA), **17**, 410*f*, 411*b*
    por *S. aureus* (VRSA), 11, **17**, 201, 233, 406*t*, 410*f*, 411*b*, 559
    transposons e, 233
Vapor quente, para controle de crescimento microbiano, 180-182, 181*t*, 181*f*, 186*t*
variação antigênica, **423**
  como mecanismo patogênico, 423, 434*f*
  desenvolvimento de vacina e, 497-498
  gene codificador Opa e, 423
  gonorreia e, 423, 755
  HIV e, 536
  utilizada pelo protozoário *Giardia*, 433
  utilizada por tripanossomas, 423, 433, 628, 629*f*
Varicela (catapora), 365*t*, 375, 382, 586*b*, **591**-592, 592*f*
  avanço da varicela, **592**
  como doença infecciosa notificável, 410*f*
  complicação com síndrome de Reye da, **591**
  exantema causado por, 382, 586*b*
  período de incubação, 419*t*, 591
  porta de entrada, 419*t*, 591
  porta de saída, 434
  vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 592
Varicellovirus (vírus da catapora), 382, 383*t*
Varicellovirus/HHV-3. *Ver* Vírus varicela-zóster (*Varicellovirus*/HHV-3)
Varíola do macaco, 586*b*, **591**
  como arma biológica potencial, 648*b*
  exantema causado por, 586*b*
  transmissão de animais para seres humanos e, 591
Varíola equina (extinta), 493
Varíola maior, **590**
Varíola menor, **590**
Varíola, 365*t*, 586*b*, **590**-591, 591*f*
  cidofovir pode ser eficaz contra, 591
  como arma biológica, 591, 648*b*
  como doença infecciosa + notificável, 410*f*
  epidemias iniciais, 10
  exantema causado por, 586*b*
  formas principais/menores de varíola de, **590**
  orthopoxvírus como causa de, 363*f*, 365*t*, 590
  porta de saída, 434
  primeira doença para qual a vacina foi desenvolvida, 469
  taxa de mortalidade no século XVIII, 493
  vacina. *Ver* Vacina para varíola
  vírus vaccínia confere imunidade contra, 493
Variolação, **493**
Varmus, Harold E., 381
Vasodilatação na resposta inflamatória, **453**, 454*f*
Vasos linfáticos/linfáticos, 448-449, 448*f*, 449*f*, 638, 639*f*
Vasos sanguíneos
  artificiais, 256
  na resposta inflamatória, 454*f*
Vasos sanguíneos artificiais, 256
Vazamento de óleo do Exxon Valdez (1989), limpeza bacteriana do, 31*b*
Vazamentos químicos. *Ver* Biorremediação
Veado
  como reservatórios de infecção, 348, 349*f*, 400*t*, 650*b*
  doença emaciante crônica (causada por príons), **630**
Veado, em relação a placas de cultura, 158

Vedotina, 533
Vegetais
  aplicações na tecnologia do rDNA, 256-258, 257*f*, 258*t*
  como fonte potencial para vacinas, 497
  Como reino no Domínio Eukarya, 6, 265, 266*f*, 271
  cultura, para fins de rDNA, 250
  estrutura celular (de eucariotos), 6, 72, 94-103, 95*f*
  fotossíntese e, 138*t*
  modificado geneticamente, 256-258, 257*f*, 258*t*
    como "fábricas" para produção química, 239
    introdução de DNA estranho no interior, 245, 257, 257*f*
    plasmídeo Ti e, 256-257, 257*f*
    uso de bactérias em, 250, 256-257, 257*f*
    vantagens de, 250
  parasitos, oomicotos como, 336
  patógenos bacterianos, 292, 294, 300
  Produtores de oxigênio e cianobactérias, 303
  verdes
    como fotoautotróficos, 137, 138*f*
    fotossíntese e, 133, 135
  vírus de, 383-385, 383*t*
Veias subclávias, 448*f*
Veículos de transmissão de agentes de doenças, **399**-401, 401*f*
Veneno de inseto
  anafilaxia e, 516, 516*t*, 520
  sucesso de dessensibilização e, **521**
Venenos enzimáticos, 116
Venenos, enzimáticos, 116
Verme do coração (*Dirofilaria immitis*), **351**, 351*f*, 353*t*
  bactérias *Wolbachia* essenciais para, 351
  mosquito *Aedes* como vetor, 351, 353*t*
Vermes do sashimi (anisaquiase), 352*t*
Vermes. *Ver* Helmintos
Verrugas (papilomas), 434, 587*b*, **590**
  genitais, 418, **763**-764, 763*f*, 766*b*
    imiquimode para tratar, 566
  Papillomavirus como causa de, 365*t*, 376
  sintomas de, 587*b*
  tratamentos para, 590
Verrugas genitais, 418, **763**-764, 763*f*, 766*b*
  imiquimod para tratar, 566
  papilomavírus causando, 365*t*, 376
  vacinas e, 764
Vertebrados, como eucariotos, 6
Vesícula de transporte, **100**, 100*f*
Vesículas (lesões), **581**, 582*f*
  aparelho de Golgi, 100, 100*f*
  herpes genital, 762, 762*f*
Vesículas de armazenamento, **100**
Vesículas de cloróbio (clorossomos), 138, 138*t*
Vesículas de gás, 92
Vesículas de transferência, **100**, 100*f*
Vesículas fagocíticas (fagossomos), **450**, 451*f*
Vesículas secretoras, **100**, 100*f*
Vesiculovirus, 366*t*
vetor do plasmídeo pUC19, 243*f*
Vetores de clonagem de genes/vetores de clonagem, 239, 240*f*, 242-243, 243*f*
Vetores de clonagem, 239, 240*f*, 242-243, 243*f*
Vetores de DNA (vetores de clonagem gênica /vetores de clonagem), 239, 240*f*, 242-243, 243*f*
Vetores de transporte, **243**
Vetores, 242-243, **351**, **401**
  artrópodes como, 351-353, 351*f*-352*f*, 353*t*, 401, 402*t*
  insetos como, 401. *Ver também insetos específicos*
  moléculas de DNA como, 242-243, 243*f*
  transmissão biológica por, **401**
  transmissão mecânica por, **401**, 402*f*
  transporte, **243**
Via alternativa de ativação do complemento, **456**-457, 457*f*
  resultados da, 459*f*
Via clássica da ativação do complemento, **456**, 457*f*
  resultados da, 459*f*
Via da lecitina da ativação do complemento, **457**, 457*f*
  resultados da, 459*f*
Via de Embden-Meyerhof, 121. *Ver também* Glicólise
Via de Entner-Doudoroff, **121**
  na biossíntese de purinas/pirimidinas, 142, 142*f*
Via fecal-oral, 380*c*, **707**
Via parenteral de entrada/saída, 392*b*, **418**, 419*t*, 434, 434*f*
Vias anabólicas, **108***b*
Vias anfibólicas, **142**-143, 143*f*
Vias da pentose-fosfato (derivação de hexosemonofosfatos), **121**, 130
  na biossíntese de purinas/pirimidinas, 142, 142*f*
  NADPH e, 456*c*
Vias metabólicas, **111**
  anfibólico, **142**-143, 143*f*
  ciclo de Calvin-Benson, **135**, 137*f*
  ciclo de Krebs, 119, 120*f*, **121**-123, 124*f*, 125, 126, 127, 142, 143, 143*f*
  diversidade e, 136-140, 138*f*
  enzimas e, 111
    inibição por retroalimentação e, 116-117, 116*f*
  genética e, 111
  via da pentose-fosfato, **121**
  via de Entner-Doudoroff, **121**
Vibrio cholerae, 16, 73, 202*f*, 298, 299*f*, 399, 720*f*, 771, 771*f*. *Ver também* Cólera
  cepa asiática como causa do cólera no Nepal e no Haiti, 720*b*
  coevolução e, 417
  cólera causada por, **717**-718, 718*f*, 726*b*
  como arma biológica potencial, 648*b*
  enterotoxinas A-B (toxinas do cólera) produzidas por, 426, 427*t*
  fagos lisogênicos e, 430
  glicocálice produzido por, 77
  membrana plasmática de, 86*f*
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 419*t*
  Vibrio cholerae não O:1/O:139, 718
  Vibrio cholerae O:1 e O:139, 718
    Caso clínico, 773*c*, 781*c*, 783*c*, 787*c*, 789*c*, 790*c*
    doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
    novos sorovares e mudanças evolutivas, 406, 406*t*
    terminologia utilizada na nomeação, 299n
  virulência e, 420
Vibrio parahaemolyticus, 298-299, 718, 726*b*
Vibrio vulnificus, 726*b*
Vibrionales, **298**-299
Víbrios, **74**, 75*f*, 298-299
Vibriose, como doença infecciosa notificável, 410*f*
Vida, definição de, 359
Vinagre
  fermentação e, 132*t*
  micróbios utilizados na produção de, 801
Vinho
  acidificação/degradação
    pasteurização e, 8
    vinagre de, 801
  dióxido de enxofre como desinfetante, 191
  etapas na fabricação, 800, 800*f*
  fermentação e, 132*t*, 800, 800*f*
Virchow, Rudolf, 6-7
Viremia, **397**
  poliovírus como causa de, 619
Virgaviridae, 385*t*
Viridiplantae, 333*t*
Vírions latentes no HIV, 536, 537*f*
Vírions, **360**, 375. *Ver também* Vírus
  latentes, 536, 537*f*
  multiplicação viral e, 369, 371*f*
Virkon-S, 732
Viroide do tubérculo fusiforme da batata (PSTV), 384, 384*f*
Viroides, **384**, 384*f*
  como causa de doenças vegetativas, 384, 384*f*
  íntrons e, 384
  tamanho dos, 360*f*
Virologia, **13**
Virucidas, 177, 191
Virulência, **67**, 417, **418**
  citoesqueleto da célula do hospedeiro e, 423
  componentes da parede celular e, 421
  de algas, 433
  de helmintos, 433
  de protozoários, 432-433
  de vírus, 430-432, 431*f*, 432*t*
  DI_{50} e, **420**
  DL_{50} e, **420**
  experimentos iniciais em, 10
  fúngica, 432
  genes de plasmídeos codificando, 430
  glicocálice, cápsulas, papel de biofilmes no, 77, 420-421
  lisogenia e, 430
  papel de enzimas em, 421-422
  proteína M e estreptococos, 311, 421
  toxinas destruindo a membrana e, 426
  transformação genética e, 226-227, 227*f*
  variação antigênica e, **423**
Vírus animais
  cultivo de, 363-368, 367*f*, 368*f*, 394, 497
    em ovos com embriões, 367, 367*f*, 394, 496*f*
  desencapsulamento e, 373-374
  estágios em, 373-380, 374*f*
  métodos de entrada, 373, 374*f*
  modificação genética de, 251
  multiplicação de, 373-380, 373*t*, 374*t*
    comparados aos bacteriófagos, 373, 373*t*
    de vírus de DNA, 373-380, 373*t*, 374*t*, 375*f*
    de vírus de RNA, 373*t*, 374*t*, 376-380, 377*f*
Vírus antitumoral (oncolíticos), 360
Vírus bacterianos. *Ver* bacteriófagos (fagos)
Vírus Chikungunya, 406*t*, 650*b*
Vírus CM (morbilivírus dos cetáceos), mortes de mamíferos marinhos e, 275*b*
Vírus complexos, **362**, 363*f*
Vírus da caxumba (*Rubulavirus*), 366*t*, 733*b*
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 419*t*
  portas de saída, 434
  vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 725
Vírus da dengue, 406*t*, 637*f*
Vírus da estomatite vesicular (VSV), 366*t*, 378*f*
Vírus da febre hemorrágica, 18, 281, 366*t*, 378*f*, 660-661, 662*b*. *Ver também* Vírus Ebola
  como arma biológica potencial, 648*b*
  emergente, 661, 662*b*
Vírus da gripe H1N2, 364*b*
Vírus da gripe H2N2, 364*t*, 364*b*, 696, 696*t*
Vírus da gripe H3N2, 364*b*, 696, 696*t*
Vírus da gripe H3N8, mortes de focas comuns e, 275*b*
Vírus da gripe H5N1 (gripe aviária A), **16**, 364*b*, 696, 696*t*
  casos humanos recentes, por subtipo/localização, 364*t*
  como doença infecciosa emergente, 16-17, 406, 406*t*
  recombinação genética e, 406, 696
  vacinas e, 364*b*

Vírus da gripe H7N7, 696*b*
Vírus da gripe H7N9, 16
  PCR em tempo real para identificar, 281
Vírus da hepatite A (HAV), 358, 365*t*, 397, 725, 728*b*
  como vírus de RNA, 376, 725
  imunoglobulina, 382*c*, 727
  período de incubação, 419*t*, 725, 728*b*
  portas de entrada, 418, 419*t*, 725
  rota de transmissão, 380*c*, 381*c*, 725
  vacina, 382*c*, 494*t*, 495*t*, 727
Vírus da hepatite B (HBV), 358, 358*f*, 727-730, 727*f*, 728*b*
  como vírus causador de câncer, 381
  Hepadnaviridae e, 376
  Hepadnavirus, 365*t*, 419*t*
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 419*t*
  via de transmissão, 380*c*, 434, 727-728
Vírus da hepatite C (HCV), 358, 365*t*, 406*t*, 728*b*, **730**-731
  como vírus de RNA, 376
  período de incubação, 728*b*
Vírus da hepatite D (HDV), 728*b*, 731
  período de incubação, 728*b*
Vírus da hepatite E (HEV), 365*t*,728*b*, **731**
  como vírus de RNA, 376
  período de incubação, 728*b*
Vírus da imunodeficiência de símios (SIV), 535
Vírus da imunodeficiência humana. *Ver* HIV
Vírus da leucemia das células T humanas (HTLV-1 e HTLV-2), 381, 383*t*
Vírus da leucemia felina (FeLV), 381
  vacina, 252*t*, 533
Vírus da raiva, 366*t*, 378, 378*f*. *Ver também* Raiva
  casos de encefalite e, 621
  como um membro de *Lyssavirus*, 378, 624
  como um rhabdovírus, 378
  como vírus helicoidal, 362
  corpúsculos de inclusão produzidos por, 431, 431*f*
  PCR utilizado para identificação da fonte, 281
  período de incubação, 419*t*, 620-621
  pode mimetizar neurotransmissor acetilcolina, 430
  portas de entrada, 419*t*
  reservatórios da infecção, 400*t*
    morcegos como, 620, 624, 624n
    variante da raiva do morcego de pelo prateado, 625*b*
  tamanho do, 360*f*
  transmissão por, 400*t*
  vacina para animais, 495
  vacina para seres humanos, 494*t*
Vírus da Rubéola, 365*t*, 594
  infecções virais persistentes e, 383*t*
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 419*t*
  vacina, 12, 494*t*, 495*t*
  via de transmissão, 365*t*
Vírus da varíola bovina, 10, 365*t*, 493
  causada por Poxviridae, 375
Vírus da varíola do macaco, 406*t*, 586*b*
  como *Orthopoxvirus*, 591
Vírus da varíola dos canários
  carregando os genes do vírus da cinomose canina, 252*t*
  carregando os genes do vírus da leucemia felina, 252*t*
Vírus da varíola. *Ver* varíola
Vírus da varíola. *Ver* Varíola
Vírus de destruição tumoral (oncolítico), 360
Vírus de DNA de dupla-fita, 374*t*, 385*t*
  vírus envelopados, 365*t*, 376*f*, 380*c*
  vírus não envelopados, 365*t*, 385*t*
Vírus de DNA de fita simples, 374*t*
Vírus de DNA, 365*t*, 373*t*, 374-376, 374*t*, 375*f*, 376*f*, 380*c*
Vírus de hepatite F (HFV), como vírus de RNA, 376
Vírus de hepatite G (HGV), como vírus de RNA, 376
Vírus de RNA de dupla-fita, 374*t*, 377*f*, 385*t*
  vírus não envelopados, 366*t*, 385*t*
Vírus do amarelecimento e nanismo da batata, 384
Vírus do *herpes simplex*, 586*b*, 593, 593*f*, 762-763
  associados à Aids, 540*t*
  exantema cutâneo e, 434, 586*b*, 593
  gestação e, 763, 767
  herpes neonatal e, 763
  infecções latentes e, **382**, 383*t*
  portas de entrada/período de incubação, 419*t*
  tipo 1 (HSV-1), 586*b*, 593, 593*f*,762, 763
    ceratite herpética, 599*b*, **603**
  tipo 2 (HSV-2), 593, 762-763, 762*f*, 766*b*. *Ver também* Herpes genital (vírus do *herpes simplex* tipo 2/HSV-2)
Vírus do macaco verde. *Ver* Vírus Marburg (vírus do macaco verde)
Vírus do mosaico da couve-flor, 385*t*
Vírus do mosaico do feijão, 384
Vírus do mosaico do tabaco (TMV), 13, 358, 359, 360*f*
Vírus do Oeste do Nilo (WNV), 17, 215*b*, 215*f*, 625-626, 628*b*, 658*b*
  banco de sangue e, 730*b*
  cavalos protegidos por vacina para, 496
  como arbovírus, 625-626
  doenças infecciosas emergentes e, 17, 406*t*
  mosquitos como vetores de, 351*f*, 353, 625, 628*b*
  pássaros como reservatórios de infecção, 17, 215*b*, 400*t*, 625-626, 628*b*
  PCR utilizado para identificação, 369
  transporte moderno e disseminação de, 407
  vacina DNA para cavalos, 496
Vírus do resfriado. *Ver* resfriado comum
Vírus do sarampo (*Morbillivirus*), 366*t*
  como causa de panencefalite esclerosante subaguda (PEES), 382, 383*t*
  efeitos citopáticos do, 432*t*
  infecções virais persistentes e, 382
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 418, 419*t*
  receptor CD46, 431
  transmissão pela árvore respiratória e, **400**, 419*t*
  vacina, 12, 494*t*, 495*t*, 498-499*b*, 593-594
Vírus do sarcoma
  como retrovírus oncogênico, 381-382
  felino, 381
  frango/aviária, 380, 381
  roedores, 381
Vírus do sarcoma aviário, 381
Vírus do sarcoma de Rous, 432*f*
  transformação de fibroblastos humanos por, 432*f*
Vírus do tumor mamário de camundongos, 380-381
Vírus EB. *Ver* Vírus de Epstein-Barr (vírus EB /HHV-4/Linfocriptovírus)
Vírus Ebola, 661, 661*f*, 662*b*
  como arma biológica potencial, 648*b*
  como filovírus, 362*f*, 366*t*
  como vírus em hélice, 362, 362*f*
  doenças infecciosas emergentes e, 18, 19, 406*t*, 661
  tamanho do, 360*f*
Vírus EC (encefalite da Califórnia), 366*t*, 625, 626*f*, 628*b*
Vírus em formato de icosaedro, 361*f*, 362
Vírus em hélice, 362, 362*f*
  envelopados, 361*f*, 362
Vírus envelopados, 361*f*, 362
  brotamento de, **380**, 380*f*
  desinfetantes de base alcoólica e, 189, 196*t*
  desinfetantes de biguanida e, 188
  DNA de dupla-fita, 365*t*, 376*f*, 380*c*
  estágio de entrada em, 373, 374*f*
  estágio de maturação em, 378-380
  helicoidais, 361*f*, 362
  hepatite B, 380*c*
  hepatite C, 380*c*
  HIV como, 535, 535*f*
  poliédrico, 362
  quats ativos contra, 191, 196*t*
  resistência biocida e, 195
  RNA de fita simples, 365*t*, 366*t*, 376*f*, 385*t*
Vírus Epstein-Barr (vírus EB /HHV-4/Linfocriptovírus), 365*t*, 375
  câncer e, 381
  doenças possivelmente associadas a, 657
  esclerose múltipla e, 527, 657
  gestação e, 767
  linfoma de Burkitt associado a, 381, 643*b*, 655-656, 656*f*
  mononucleose infecciosa causada por, 419*t*, 643*b*
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 419*t*
  prevalência nos Estados Unidos de anticorpos contra, 656*f*, 657
  reativada em pacientes com HIV/Aids, 539
  receptores do complemento e, 460
Vírus filtráveis, 183, 358, 359
Vírus Four Corners, 661*b*
Vírus hemorrágico venezuelano, 16, 406*t*
Vírus Hendra, doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
Vírus *influenza* H1N1 (gripe suína), **16**, 364*b*, 393*f*, 434*f*, 696, 696*t*, 697
  como doença infecciosa emergente, 406*t*
  genética e, 201
  Um (H1N1) pdm09, 696*t*
Vírus *influenza* H1N1. *Ver* Vírus H1N1 *influenza* (gripe suína)
Vírus *influenza* suíno, 16
Vírus *influenza*, 366*t*, 695-696, 696*f*, 696*t*
  crescimento em ovos embrionados, 496*f*
  desenvolepamento de, 374
  drift antigênico e, **696**
  genoma da, *shifts* antigênicos e, 364*b*
  glicoproteínas, membranas plasmáticas e, 85
  gripe aviária (*influenza* aviária A H5N1), **16**, 696
    casos humanos recentes, 364*t*
  H1N1 (vírus da gripe suína), **16**, 201, 364*b*, 393*f*, 406*t*, 434*f*, 696, 696*t*, 697
  hemaglutinação e, 361
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 418, 419*t*
  shift antigênico e, 364*f*, **696**
  subtipos de, 364*b*, 506
  vacinas, 12, 494*t*, 495*t*, 497,498, 697
    geneticamente modificadas, 252*t*
    vacinas DNA e, 251
    vírus *influenza* aviário, 374*b*
  variação antigênica e, 497
  vírus *influenza* A, 364*b*, 366*t*
    atravessando a barreira das espécies, 364*b*
    doenças infecciosas emergentes causadas por, 406*t*
    espécies animais encontradas com, 16, 359*c*
    H3N8, mortes de focas e, 275*b*
    influenza aviária A H5N1 (gripe aviária), **16**-17, 364*t*, 364*b*, 406, 406*t*, 696, 696*t*
    Influenzavirus A2, 361*f*
    pandemia, 364*t*, 364*b*
    subtipos de, 364*b*, 366*t*
Vírus lipofílicos, resistência biocida e, 195
Vírus mão-pé-boca, 365*t*

Vírus não envelopado de DNA de fita simples, 365*t*
Vírus não envelopado, **361**, 361*f*, 365*t*, 366*t*
  desinfetantes de base alcoólica e, 189, 190, 196*t*
  DNA de fita simples, 365*t*
  estágio de contágio na, 380
  hepatite A, 380*c*
  resistência biocida e, 192*c*, 195
  RNA de dupla-fita, 366*t*, 385*t*
  RNA de fita simples, 365*t*, 374*t*, 377*f*, 385*t*
Vírus Nipah
  como uma arma biológica, 648*b*
  doenças infecciosas emergentes e, 406*t*
Vírus Norwalk, 732
Vírus oncogênicos (oncovírus), 366*t*, **381**
  entre vírus DNA, 381
  entre vírus RNA, 381-382
  infecção latente e, **382**, 383*t*, 383*f*
  retrovírus como, 378
Vírus oncogênicos de DNA, 381
Vírus oncolítico, 360, **382**
Vírus órfãos, 378
Vírus poliédrico (icosaédrico), 361*f*
Vírus poliédrico, 361*f*, 362
Vírus que sofrem brotamento, **380**, 380*f*
Vírus recombinante quádruplo, 364*b*
Vírus relacionado ao vírus da leucemia murina (MLV), 633
Vírus RNA tumoral, 366*t*
Vírus RNA, 365-366*t*, 373*t*, 374*t*, 376-380, 377*f*, 380*c*
  multiplicação de, 373*t*, 374*t*, 376-380, 377*f*
  vírus de transcriptase reversa, 374*t*
  vírus DNA comparado a, 374*t*
  vírus oncogênico, 381-382
Vírus semelhante ao Norwalk. *Ver* Norovirus
vírus sincicial respiratório (RSV), **695**, 702*b*
Vírus tumoral de feridas (vírus vegetais), 385*t*
Vírus vaccínia, 365*t*
  como vírus oncolítico, 382
  conferindo imunidade para varíola, 493
  modificado geneticamente, 251
  tamanho do, 360, 360*f*
  vacina, 493
Vírus varicela-zóster (*Varicellovirus*/HHV-3), 365*t*, 375*f*, 586*b*, 591-592. *Ver também* Catapora (varicela)
  associada à Aids, 540*t*
  "cobreiro" causado por, 365*t*, **591**-592. *Ver também* "Cobreiro" (herpes zoster)
  gestação e, 767
  latente, 396, 591
  período de incubação, 419*t*
  portas de entrada, 419*t*
  vacina, 592
Vírus WEE /*Togavirus* (encefalite equina ocidental), 365*t*, 628*b*
Vírus Whitewater Arroyo, **661**
Vírus, **5**, 5*f*, 358-388, **359**
  ácido peracético eficaz contra, 194
  água em ebulição/fluxo de vapor para destruir, 180, 186*t*
  alterações antigênicas induzidas por, 431
  alterações cromossômicas induzidas por, 431
  animais. *Ver* Vírus de animais
  anticorpos IgG e, 474*t*
  antimicrobianos que inibem, 359, 552*t*, 556*t*, 565-567, 566*f*. *Ver também* Fármacos antivirais
  bacteriana. *Ver* bacteriófagos (fagos)
  bactérias comparadas aos, 359, 359*t*, 360*f*
  câncer e, 365*t*, 372, 380-382
    transformação e, **381**
    vírus oncogênico de DNA, 381
    vírus oncogênico de RNA, 381-382
  capsídeo de, **361**, 361*f*, 362*f*
  capsômeros de, **361**, 361*f*, 362*f*
  características de, 359-360, 359*t*, 360*f*
  características que diferenciam, 359, 359*t*
  Caso clínico, 359*c*, 376*c*, 380*c*, 381*c*, 382*c*
  células cancerosas naturalmente infectadas por, 360
  células *natural killer* (NK) destruindo, 484
  classificação de, 271-272, 360, 362-363, 365-366*t*, 382*c*
  colorações negativas de, 60, 376*f*
  com envelopes lipídicos, resistência a biocidas químicos, 195
  como doenças infecciosas emergentes (DIEs), 16-17, 406*t*
  como micróbios acelulares, 5
  como parasitos intracelulares obrigatórios, **359**
  complexos, **362**, 363*f*
  cultivo de, 363-368, 367*f*, 368*f*
    bacteriófagos e, 363, 367*f*
  cultura de células, **367**-368, 368*f*
  culturas de células de mamíferos como hospedeiros para, 250
  de vegetais, 383-385, 385*t*
  descrições iniciais de, 359
  desinfetantes a base de álcool e, 189, 196*t*
  desinfetantes eficazes contra, 188, 189, 191
  do Velho Mundo, introduzido nos vírus do Novo Mundo, 215*b*
  efeitos citopáticos dos, **430**-431, 431*f*, 432*t*, 432*f*, 434*f*
  em gêneros alimentícios, doses necessárias de radiação para destruir, 797*t*
  envelopado, **361**, 361*f*
    brotamento, **380**, 380*f*
    desinfetantes alcoólicos e, 189, 196*t*
    desinfetantes de biguanidas e, 188
    DNA de dupla-fita, 365*t*, 376*f*
    helicoidal, 361*f*, 362
    poliédrico, 362
    quats ativos contra, 191, 194*c*, 196*t*
    resistência a biocidas e, 195
    RNA de dupla-fita, 377*f*
    RNA de fita simples, 365-366*t*, 374*t*, 385*t*
  enzimas virais e enzimas do hospedeiro, 367
  espículas dos, **361**, 361*f*, 362
  estrutura dos, 5, 5*f*, 360-362, 361*f*, 362*f*
  evolução de, 272
  filtráveis, 183, 358, 359
  fitas dos
    - fitas (fita antissenso), **376**, 377*f*
    + fita (fita senso), 374*t*, **376**, 377*f*
    fitas múltiplas de vírus RNA, 366*t*
    uma fita de vírus RNA, 366*t*
    vírus RNA de - fitas, 374*t*, 377*f*, 385*t*
    vírus RNA de + fita, 374*t*, 377*f*, 385*t*
  helicoidal, 362, 362*f*
  identificação de, 368-369
  impressão digital de DNA e, **254**
  informação genética de, 381, 382*c*
  interações vírus-hospedeiro, terapia com fagos e, 360, 575
  interferons para combater, **460**-461, 461*f*, 463*t*
  isolamento de, 363, 367, 367*f*
  latente, 372, 382, 383*t*, 383*f*
  mecanismos para evasão das defesas do hospedeiro, 430
  métodos moleculares de identificação, 368-369
  modificado geneticamente para infectar células cancerosas, 360
  morfologia de, 361*f*, 362, 362*f*
  multiplicação em, 369-380. *Ver também* Multiplicação viral
  não envelopados, **361**, 361*f*, 365*t*, 366*t*
    desinfetantes alcoólicos e, 189, 190, 196*t*
    DNA de dupla-fita, 365*t*, 385*t*
    DNA de fita simples, 365*t*
    poliédrico, 361*f*
    resistência a biocidas e, 192*c*, 195
    RNA de dupla-fita, 366*t*, 385*t*
    RNA de fita simples, 365*t*
    surto de norovírus, 178*c*, 192*c*, 194*c*, 195*c*
  oncogênico (oncovírus), 366*t*, 381
  oncolítico, 360, **382**
  órfãos, 378
  origens dos, 272
  pragas e, **363**, 367*f*, 383
  propriedades patogênicas de, 430-432, 431*f*, 432*t*
  que infectam bactérias, 229
  reprodução de, 5, 12
  resistência a biocidas e, 195
  resistência a biocidas químicos, 195
  resistência à dessecação e, 184
  riquétsias/clamídias comparadas a, 359, 359*t*
  silenciamento gênico como defesa contra, 251
  sistema de três domínios e, 271
  tamanho dos, 5, 360, 360*f*
  taxonomia dos, 362-363, 365-366*t*
    espécies de vírus e, **363**
  tempo de sobrevida na água em ebulição, 180
  testes de pureza da água para, 783-784
  vacinas e células animais utilizadas para produção, 239
  vacinas e, 493, 494*t*, 495*t*
  vantagens de microscópios eletrônicos para a visualização, 59, 61
  variação do hospedeiro e, **359**-360
  vírions e, **360**
VISA (*S. aureus* intermediário à vancomicina), **17**, 410*f*, 411*b*
Vitamina B_1 (tiamina), 114*t*
Vitamina B_{12} (cianocobalamina), 114*t*
Vitamina B_{12} (cobalamina), 2
  porinas e, 81
  produção microbiana de, 805
Vitamina B_2 (riboflavina), 2, 114*t*, 123, 805
Vitamina B_6 (piridoxina), 114*t*
Vitamina C (ácido ascórbico), fermentação e, 132*t*
Vitamina E, 114*t*
Vitamina K, 2, 114*t*
Vitaminas
  como atravessam a membrana plasmática, 88
  como fatores de crescimento orgânico, 158
  em meios de cultura complexos, 159
  funções coenzimáticas de selecionados, 114*t*
  micróbios utilizados na produção comercial de, 109*b*, 239
  testes microbiológicos e, 158
Vitaminas B, meios de cultura complexos e, 159
Vodka, 800
Volutina, **91**
Volvox (algas de lagoas), 5*f*
Vômitos, para expelir micróbios, **444**, 463*t*
Von Behring, Emil A., 9*f*
von Nägeli, Carl, 265
VOP (vacina oral contra poliomielite), 619, 620
Voriconazol, 564
Vorticella, 342*f*
VRE (enterococos resistentes à vancomicina), 406*t*, **559**, 573*b*, 640
VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina), 11, **17**, 201, 233, 406*t*, 410*f*, 411*b*, 559
VSV (vírus da estomatite vesicular), 366*t*, 378*f*
Vulnerabilidade a doenças. *Ver* Suscetibilidade

Vulva, 747
verrugas genitais na, 763*f*

W

Watson, James D., 13, 45
Weizmann, Chaim, 2
Western blotting (*immunoblotting*), **278**, 279*f*, 368, 504, **511**
Whittaker, Robert H., 265
Wilkins, Maurice A. F., 45
Winogradsky, Sergei, 9*f*, 13
WNE. *Ver* Encefalite do Oeste do Nilo (WNE)
WNV. *Ver* Vírus do Oeste do Nilo (WNV)
Woese, Carl R., 5, 265
Wuchereria bancrofti, elefantíase causada por, 433

X

Xampus, anticaspa, 190
Xantenos (agentes espessantes), produzidos pelo soro do leite, 801*b*
Xanthomonas campestris, produzindo xantenos, 801*b*
Xantinas, 333*t*
Xantófilos, 333*t*
XDR, cepas de tuberculose (extensivamente resistentes a fármacos), **687**
Xenobióticos, **778**
Xenoenxertos, **530**
Xenopsylla (pulga do rato), como vetor, 293, 352*f*, 353*t*, 402*t*, 648-649
Xenopsylla cheopis, 654
Xeroderma pigmentoso, 222
X-gal (meio de cultura), 248-249, 248*f*
Xgel, higienizador de mãos, 190
Xigris (drotrecogina alfa), 643*b*
Xilitol, cáries dentárias por *S. mutans* e, 133*c*, 135*c*
Xolair (omalizumabe), 520
Xpert MTB/RIF, 686, 687
xTAG, painel respiratório, 694

Y

Yersinia enterocolitica, 275*b*, 723, 726*b*
Yersinia pestis
artrópode vetor de, 402*t*
cápsula de, virulência e, 421
como arma biológica, 648*b*
portas de entrada, 419
pragas causadas por, 300, 402*t*, 648. *Ver também* Pragas
reservatórios/métodos de transmissão, 400*t*
Yersinia pseudotuberculose, 723
Yersinia, gastrenterite por (yersiniose), **723**, 726*b*
Yersiniose (gastrenterite por *Yersinia*), **723**, 726*b*

Z

Zanamivir (Relenza), 556*t*, 566, 698
Zephiran (cloreto de benzalcônio), 190, 191, 191*f*, 193*b*, 196*t*
bolas de algodão embebidas em Zephiran, *M. abscessus* infecção e, 193*b*
Zidovudina (AZT), 221, 556*t*, 566
Zigomicetos, 325*f*
Zigosporângio, 325*f*
Zigósporo, 325*f*, **326**
Zigoto
na reprodução apicomplexa, 341*f*
na reprodução de protozoários, 337
no ciclo de vida de *Rhizopus*, 325*f*
Zimantadina, 556*t*
Zinco
como agente antimicrobiano, 190
como cofator, 113
Zona bêntica, **780**
Zona de inibição, **568**, 568*f*
Zona fótica (luz) de corpos na água, 333*f*, 334
hábitats de algas e, 333*f*, 334
Zona limnética, **780**
Zona litoral, **780**
hábitats de algas, 333*f*
Zona profunda, **780**
Zona sublitorânea, hábitats de algas, 333*f*
Zonas de equivalência, 503
Zoonoses bacterianas, 400*t*
Zoonoses fúngicas, 400*t*
Zoonoses helmínticas, 400*t*
Zoonoses virais, 400*t*
Zoonoses/zoonose, **399**, 400*t*, 642, 643
Zoósporos, **335**-336, 336*f*
Zygomycota, 325*f*, 326, 329*t*
Zyvox (linezolida), 555*t*, 562

Guia taxonômico de doenças

Bactérias e as doenças que elas causam

Alfaproteobactérias

Anaplasmose	*Anaplasma phagocytophilum*	p. 653
Brucelose	*Brucella* spp.	pp. 643-644
Doença da arranhadura do gato	*Bartonella henselae*	p. 647
Erliquiose	*Ehrlichia* spp.	p. 653
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*R. rickettsii*	pp. 654-655
Tifo	*R. prowazekii*	pp. 653-654
Tifo endêmico (murino)	*Rickettsia typhi*	p. 654

Betaproteobactérias

Coqueluche (tosse comprida)	*Bordetella pertussis*	pp. 492, 681-684
Doença inflamatória pélvica	*N. gonorrhoeae*	p. 757
Febre da mordedura do rato	*Spirillum minor*	p. 647
Gonorreia	*Neisseria gonorrhoeae*	pp. 751-755, 756
Infecções associadas aos cuidados da saúde	*Burkholderia* spp.	p. 417
Melioidose	*Burkholderia pseudomallei*	pp. 693-694
Meningite	*N. meningitides*	pp. 610-611
Oftalmia neonatal	*N. gonorrhoeae*	pp. 602, 754

Gamaproteobactérias

Cancroide	*Haemophilus ducreyi*	p. 761
Cistite	*Escherichia coli*	p. 749
Cólera	*Vibrio cholerae*	pp. 717-718, 771
Conjuntivite	*H. influenzae*	pp. 599-602
Conjuntivite	*Pseudomonas aeruginosa*	p. 549
Dermatite	*P. aeruginosa*	pp. 581, 586
Disenteria bacilar	*Shigella* spp.	pp. 714-715
Epiglotite	*H. influenzae*	pp. 677-678
Febre Q	*Coxiella burnetii*	pp. 692-693
Febre tifoide	*S. typhi*	p. 716
Gastrenterite	*E. coli*	pp. 708, 719-722
Gastrenterite	*V. parahaemolyticus*	pp. 718-719
Gastrenterite	*Y. pseudotuberculosis*	p. 723
Gastrenterite	*Yersinia enterocolitica*	p. 723
Legionelose	*Legionella pneumophila*	pp. 690-691, 694
Meningite	*H. influenzae*	p. 610
Mordeduras de animais	*Pasteurella multocida*	pp. 646-647
Otite externa	*P. aeruginosa*	p. 588
Otite média	*H. influenzae*	pp. 679-680
Otite média	*Moraxella catarrhalis*	pp. 679-680
Peste	*Y. pestis*	pp. 647-651
Pielonefrite	*E. coli*	p. 749
Pneumonia	*H. influenzae*	p. 690
Pneumonia	*Klebsiella pneumoniae*	pp. 73, 300
Salmonelose	*Salmonella enterica*	pp. 266, 715-716, 717, 794
Septicemia	*P. fluorescens*	pp. 150, 639
Tularemia	*Francisella tularensis*	pp. 642, 645

Epsilonproteobactérias

Gastrenterite	*Campylobacter jejuni*	p. 722
Gastrite, úlceras pépticas	*Helicobacter pylori*	p. 722

(continua)

Guia taxonômico de doenças (*continuação*)

Clostridia

Botulismo	*Clostridium botulinum*	pp. 614-617
Gangrena	*C. perfringens*	p. 646
Gastrenterite	*C. difficile*	pp. 390, 724
Gastrenterite	*C. perfringens*	pp. 723-724
Tétano	*C. tetani*	pp. 613-614

Mollicutes

Pneumonia	*Mycoplasma pneumoniae*	p. 690
Uretrite	*Mycoplasma, Ureaplasma*	p. 755

Bacilli

Antraz	*Bacillus anthracis*	pp. 25, 644-646
Cáries dentárias	*Streptococcus mutans*	pp. 110, 709-711
Cistite	*S. saprophyticus*	p. 749
Endocardite	Estreptococos alfa hemolíticos	p. 641
Endocardite bacteriana	*Staphylococcus aureus*	p. 641
Erisipela	*Streptococcus pyogenes*	p. 585
Faringite estreptocócica	*S. pyogenes*	p. 678
Fasceíte necrosante	*Streptococcus pyogenes*	p. 585
Febre escarlate	*Streptococcus pyogenes*	p. 678
Febre reumática	*S. pyogenes*	pp. 641-642
Foliculite	*Staphylococcus aureus*	p. 583
Gastrenterite	*B. cereus*	p. 724
Impetigo	*S. aureus*	p. 583
Infecções por MRSA	*Staphylococcus aureus*	pp. 411, 588
Intoxicação alimentar	*Staphylococcus aureus*	pp. 713-714
Listeriose	*Listeria monocytogenes*	pp. 611-613
Meningite	*Streptococcus agalactiae*	p. 291
Meningite	*Streptococcus pneumoniae*	p. 611
Otite média	*S. pneumoniae*	pp. 679-680
Pneumonia	*S. pneumoniae*	p. 689
Sepse	*Enterococcus* spp.	pp. 639-641
Sepse	*Streptococcus agalactiae*	p. 640
Sepse puerperal	*S. pyogenes*	pp. 640-641
Síndrome da pele escaldada	*Staphylococcus aureus*	p. 583
Síndrome do choque tóxico	*Staphylococcus aureus*	pp. 583-584
Síndrome do choque tóxico	*Streptococcus pyogenes*	p. 586

Actinobactérias

Abscesso	*Mycobacterium abscessus*	p. 193
Acne	*Propionibacterium acnes*	pp. 589-590
Difteria	*Corynebacterium diphtheriae*	pp. 678-679
Hanseníase	*M. leprae*	pp. 617-618
Micetoma	*Nocardia asteroides*	p. 313
Tuberculose	*M. bovis*	p. 684
Tuberculose	*M. tuberculosis*	pp. 684-689
Úlcera de Buruli	*M. ulcerans*	p. 589
Vaginose	*Gardnerella vaginalis*	pp. 761-762

Chlamydiae

Conjuntivite de inclusão	*Chlamydia trachomatis*	p. 602
Doença inflamatória pélvica	*C. trachomatis*	p. 757
Linfogranuloma venéreo	*C. trachomatis*	pp. 760-761
Pneumonia	*Chlamydophila pneumoniae*	p. 692
Psitacose	*C. psittaci*	pp. 676, 691-692
Tracoma	*Chlamydia trachomatis*	pp. 602-603
Uretrite	*C. trachomatis*	pp. 755-757

(continua)

Guia taxonômico de doenças (*continuação*)

Espiroquetas

Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	pp. 651-653
Febre recorrente	*Borrelia* spp.	p. 651
Leptospirose	*Leptospira interrogans*	pp. 747, 749-751
Sífilis	*Treponema pallidum*	pp. 757-760

Bacteroidetes

Choque séptico	*Capnocytophaga canimorsus*	p. 469
Doença periodontal	*Porphyromonas* spp.	pp. 711-712
Gengivite necrosante aguda	*Prevotella intermedia*	p. 712

Fusobactérias

Febre da mordedura do rato	*Streptobacillus moniliformis*	p. 647

Fungos e as doenças que eles causam

Zigomicetos

Infecções oportunistas	*Mucor*, *Rhizopus*	p. 701

Microsporídeos

Infecções oportunistas	*Encephalitizoon intestinalis*	p. 326

Ascomicetos

Aspergilose	*Aspergillus fumigatus*	pp. 330, 701
Blastomicose	*Blastomyces dermatitídis*	p. 701
Candidíase	*Candida albicans*	pp. 596-597, 762, 765
Coccidioidomicose	*Coccidioides immitis*	pp. 699-700
Esporotricose	*Sporothrix schenckii*	p. 596
Histoplasmose	*Histoplasma capsulatum*	pp. 698-699
Pneumonia	*Pneumocystis jirovecii*	pp. 700-701
Tinha, pé de atleta	*Microsporum, Trichophyton*	pp. 595-596

Basidiomicetos

Caspa	*Malassezia furfur*	p. 581
Meningite	*Cryptococcus* spp.	pp. 319, 626-627
Micotoxinas		pp. 432, 732

Protozoários e as doenças que eles causam

Diplomonadida

Giardíase	*G. intestinalis*	p. 733

Parabasilida

Tricomoníase	*Trichomonas vaginalis*	pp. 761, 765-767

Euglenozoa

Doença de Chagas	*T. cruzi*	pp. 662-663
Leishmaniose	*Leishmania* spp.	pp. 667-668
Meningoencefalite	*Naegleria fowleri*	pp. 608, 628-630
Tripanossomíase africana	*Trypanosoma brucei*	pp. 627-628

Apicomplexa

Babesiose	*Babesia microti*	p. 668
Criptosporidiose	*Cryptosporidium* spp.	pp. 734-735
Infecção por Cyclospora	*Cyclospora cayetanensis*	p. 735
Malária	*Plasmodium* spp.	pp. 664-666
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	pp. 663-664

(continua)

Guia taxonômico de doenças (*continuação*)

Amebas

Ceratite	*Acanthamoeba* spp.	p. 603
Disenteria amebiana	*Entamoeba histolytica*	p. 735
Encefalite	*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*	pp. 629-630

Ciliados

Disenteria	*Balantidium coli*	p. 342

Helmintos e as doenças que eles causam

Platelmintos

Esquistossomose	*Schistosoma* spp.	pp. 668-670
Fascíola pulmonar	*Paragonimus* spp.	pp. 345, 346
Hidatidose	*Echinococcus granulosus*	pp. 736-738
Teníases	*Taenia spp.*	p. 736

Nematódeos

Ancilostomíases	*Necator americanus*, *Ancylostoma*	p. 738
Ascaríase	*Ascaris lumbricoides*	pp. 738-739
Estrongiloidíase	*Strongyloides*	pp. 350-351
Oxiuríase	*Enterobius vermicularis*	p. 738
Tricuríase	*Trichuris trichiura*	p. 739
Triquinelose	*Trichinella spiralis*	pp. 740-741

Algas e as doenças que elas causam

Algas vermelhas, diatomáceas e dinoflagelados

	Alexandrium, Pfiesteria	pp. 334-335, 433, Figura 27.10

Oomycota

	Phytophthora	pp. 335-336

Artrópodes e as doenças que eles causam

Pediculose	*Pediculus humanus*	pp. 598-599
Sarna	*Sarcoptes scabiei*	pp. 597-598

Vírus e as doenças que eles causam

Vírus de DNA

Ceratite	Herpes-vírus	p. 603
Hepatite B	Hepadnavírus	pp. 727-730
Herpes genital	Herpes-vírus	pp. 762-763
Herpes labial	Herpes-vírus	p. 593
Herpes neonatal	Herpes-vírus	p. 763
Herpes zóster	Herpes-vírus	pp. 591-592
Infecções por citomegalovírus	Herpes-vírus	p. 657
Linfoma de Burkitt	Herpes-vírus	pp. 655-656
Mononucleose infecciosa	Herpes-vírus	p. 656
Quinta doença	Parvovirus	p. 595
Roséola	Herpes-vírus	p. 595
Varicela	Herpes-vírus	pp. 591-592
Varíola	Poxvírus	pp. 590-591
Varíola símia	Poxvírus	p. 591
Verrugas	Papovavírus	p. 590
Verrugas genitais	Papovavírus	pp. 763-764

(continua)

Guia taxonômico de doenças (*continuação*)

Vírus de RNA

Aids	Retrovírus	pp. 239, 534-544
Caxumba	Paramyxovírus	pp. 724-725
Dengue	Flavivírus	pp. 638, 660-661
Doença da mão-pé-boca	Enterovírus	p. 595
Encefalite	Bunyavírus	pp. 624-626, 628
Encefalite	Flavivírus	pp. 624-626, 628
Encefalite	Togavírus	pp. 624-626, 628
Encefalite por *Lyssavirus*	Rhabdovírus	p. 624
Febre amarela	Flavivírus	p. 660
Febre chikungunya	Togavírus	pp. 657-660
Febre hemorrágica	Filovírus, Arenavírus	pp. 660-661
Gastrenterite	Calicivírus	pp. 178, 259, 732
Gastrenterite	Reovírus	p. 731
Hepatite A	Picornavírus	pp. 359, 725-727
Hepatite C	Flavivírus	pp. 730-731
Hepatite D	Deltavírus	p. 731
Hepatite E	Calicivírus	p. 731
Infecção pelo RSV	Paramyxovírus	p. 695
Influenza	Orthomyxovírus	pp. 364, 695-698
Poliomielite	Picornavírus	pp. 618-620
Raiva	Rhabdovírus	pp. 620-624, 625
Resfriado comum	Picornavírus	p. 680
Resfriado comum	Coronavírus	p. 680
Rubéola	Togavírus	pp. 694-695
Sarampo	Paramyxovírus	pp. 593-594
Síndrome pulmonar por *Hantavirus*	Bunyavírus	p. 661
Síndrome respiratória do Oriente Médio	Coronavírus	p. 695

Príons e as doenças que eles causam

Encefalopatias espongiformes transmissíveis	pp. 383, 630-631